

Untersuchung nanoskaliger Systeme mit Feldgradienten NMR

- Von Amphiphilen bis zur Nanokapsel -



Offen im Denken

Der Fakultät Chemie der Universität
Duisburg-Essen
zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
eingereichte Dissertation

von

Dipl.-Chem. Jürgen Linders

aus

Goch

Datum der Einreichung: 20.05.2014

Vorsitzender: Prof. Dr. M. Walpuski

1. Gutachter: Prof. Dr. C. Mayer

2. Gutachter: Prof. Dr. J. Gutmann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.09.2014

Selbstverpflichtungserklärung

Ich erkläre, dass die vorliegende Dissertation ohne fremde Hilfe und nur unter Verwendung der zulässigen Mittel sowie der angegebenen Literatur in der Zeit von September 2007 bis Februar 2014 im Arbeitskreis Prof. Dr. C. Mayer an der Universität Duisburg-Essen angefertigt und in dieser oder ähnlicher Form bei keiner anderen Universität eingereicht wurde.

Essen, den 20.05.2014

Jürgen Linders

Ich bin immer noch verwirrt, aber auf einem höheren Niveau.

Enrico Fermi

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn **Prof. Dr. Christian Mayer** für die Überlassung des sehr interessanten Themas sowie seiner fortwährenden Unterstützung und Diskussionsbereitschaft während der Erstellung dieser Arbeit.

Für die Übernahme des Koreferats danke ich ganz herzlich **Prof. Dr. Jochen Gutmann**.

Herrn **Dipl. Chem. Sven Beuermann** schulde ich für die tolle Zusammenarbeit bezüglich der Neuentwicklung der Größenbestimmungsmethode großen Dank. Bei Frau **Dr. Alina Leson** bedanke ich für das überlassen ihres Themas und die Einarbeitung in die PFG-NMR Thematik. Bei Frau **Dipl. Chem. Caroline Schlawne** möchte ich mich besonders für die vielen Fachdiskussionen zur NMR bedanken. Last but not least bedanke ich mich bei Frau **Dipl. Chem. Martina Cybik** und Herrn **Dipl. Chem. Christoph Groß-Heitfeld** für die Zusammenarbeit bei der Synthese der Wassergefüllten Nanokapseln. Euch allen danke ich außerdem für die vielen kurzweiligen und anregenden Gespräche, auch außerhalb des wissenschaftlichen Alltags.

Für die tolle Einarbeitung, die experimentelle Unterstützung und Diskussionsbereitschaft bezüglich der NMR-Technik, sowie bei allen anderen technischen Fragestellungen möchte ich mich bei Herrn **Manfred Zähres** und Herrn **Uwe Bachorski** bedanken.

Ferner möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Fachgebietes Physikalische Chemie für die freundschaftliche und offene Atmosphäre bedanken.

Herrn **Dr. Lukas Wolf** und **Prof. Dr. Heinz Hoffmann** der Universität Bayreuth danke ich für die Möglichkeit mich mit ihren Mikroemulsionen zu beschäftigen und für die intensive und kollegiale Zusammenarbeit bezüglich unserer gemeinsamen Veröffentlichungen.

Weiterhin möchte ich dem Arbeitskreis **Prof. Anderas Taubert** der Universität Potsdam für die Zusammenarbeit bezüglich der doppelt-hydrophilen-Block-Copolymere danken.

Ein besonderer Dank gilt auch den Bachelor- und Master-Studierenden, die mit ihren Arbeiten und ihrem Einsatz ebenfalls zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Meinem zweiten Arbeitgeber, der CommerzdirektSERVICE GmbH und hier im besonderen den Kollegen und Kolleginnen der Technischen Hotline, möchte ich ebenfalls für die Unterstützung und die flexible Arbeitszeitgestaltung während meiner Studien- und Promotionszeit danken.

Schließlich möchte ich allen anderen, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation auf unterschiedlichste Weise unterstützt haben und die hier ungenannt bleiben, für die erwiesene Hilfe und Unterstützung danken.

Abstract

The NMR-method used in this work is qualified to analyse dynamic processes in molecular levels. The method of the pulsed-field gradient NMR can be used to characterize amphiphiles in water, in water/oil and for nanocapsules filled with water. Even the independent analysis of different phases in complex multicomponent mixtures is possible.

With conformed measuring parameters for different systems exchange processes of tracer molecules can be shown. The exchange of e.g. water, decane, glucose and different polymers which are encapsulated or in a free fraction is analysed. The influence of crosslinking agents on the permeability of the capsule membranes is determined.

The signals of molecules that move in different phases of hydrogels and micro emulsions can be distinguished and watched separately. The method of the pulsed-field gradient NMR is a multifunctional tool for non-destructive investigations of complex nanograduated systems.

pulsed field gradient, NMR, microemulsion, HIPME, nanoparticle, vesicle, hydrogels, graded hydrophilicity

Zusammenfassung

Die in dieser Arbeit verwendete NMR-Methode hat sich zur Untersuchung von dynamischen Prozessen auf molekularer Ebene als geeignet erwiesen. Die Methoden der gepulsten-Feldgradienten Kernresonanzspektroskopie (PFG-NMR) kann bei der Charakterisierung von Amphiphilen in Wasser, Amphiphilen in Wasser/Öl bis hin zu wassergefüllten Nanokapseln angewendet werden.

Mit angepassten Messparametern für die jeweils untersuchten Systeme können dabei Austauschprozesse von Tracer-Molekülen beobachtet werden. In diesen Systemen wird der Austausch von z. B. Wasser, Dekan, Glucose sowie verschiedenen Polymeren im eingekapselten und im freien Zustand untersucht. Außerdem wird auch der Einfluss von Vernetzern auf die Permeabilität von Kapselmembranen bestimmt.

Die Signale von Molekülen, die sich in den verschiedenen Phasen der Hydrogele und Mikroemulsionen bewegen, können unterschieden und getrennt voneinander beobachtet werden. Die Methode der gepulste Feldgradienten-NMR hat sich als sehr vielseitiges Werkzeug zur zerstörungsfreien Untersuchung von komplizierten nanoskaligen Systemen erwiesen.

gepulste Feldgradienten, NMR, Mikroemulsionen, HIPME, Nanopartikel, Vesikel, Hydrogele, abgestufte Hydrophilie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Aufgabenstellung	1
1.1	Einleitung	1
1.1.1	Kolloide	1
1.1.2	Nanotechnologie	3
1.1.3	Nanopartikel	4
1.1.4	Spektroskopische Methoden	5
1.1.5	Kernresonanzspektroskopie	7
1.2	Aufgabenstellung	10
2	Theoretische Grundlagen	11
2.1	Grundlagen zu Diffusion und Teilchenbewegung	11
2.1.1	Allgemeines	11
2.1.2	Brownsche Teilchenbewegung	12
2.1.3	Selbstdiffusion	18
2.1.4	Transportdiffusion	22
2.1.5	Gehinderte Diffusion	23
2.2	Kernmagnetische Resonanz	27
2.2.1	Allgemeines	27
2.2.2	Kerne im Magnetfeld - Präzession und Zeeman-Niveaus	27
2.2.3	Kernresonanz-Experimente	29
2.2.4	Relaxationsprozesse	32
2.2.5	Frequenzspektrum	35
2.2.6	Chemische Verschiebung	36
2.3	Gepulste Feldgradienten-NMR (PFG-NMR)	39
2.3.1	Allgemeines	39
2.3.2	Pulsed Field Gradient Stimulated Echo Experiment (PFG-STE)	41
2.3.3	Freie und gehinderte Diffusion im PFG Experiment	44
2.3.4	Interpretation der Daten eines Experiments	49
2.4	Kolloidale Systeme, Emulsionen und Mikroemulsionen	57
2.4.1	Allgemeines	57

2.4.2 Emulsion	57
2.4.3 Mikroemulsion	57
2.4.4 HIPME (High Internal Phase Microemulsion)	60
2.4.5 Stabilität von Dispersionen und Emulsionen	60
2.4.6 DLVO-Theorie	63
2.4.7 Tenside	66
2.5 Nanokapseln	67
2.5.1 Allgemeines	67
2.5.2 Polymere Nanokapseln	68
2.5.3 Bildungstheorien der Grenzflächen-Polymerisation	69
2.5.3.1 Bildungstheorie nach Fallouh	69
2.5.3.2 Bildungstheorie nach Gallardo	70
2.5.3.3 Spontane Emulgierung	71
3 Ergebnisse und Diskussion	75
3.1 Lösungsverhalten von doppelt-hydrophilen Blockcopolymeren	75
3.1.1 Allgemeines	75
3.1.2 Ergebnisse	79
3.1.2.1 NMR Experimente	79
3.1.3 Diskussion	81
3.2 Untersuchung von Hydrogelen aus Phosphatidylcholin	85
3.2.1 Allgemeines	85
3.2.2 Ergebnisse 1,3-Butylenglykol	87
3.2.3 Ergebnisse 1,2-Propylenglykol	101
3.2.3.1 Untersuchung der Hydrogele bei Abwesenheit von Wasser	103
3.2.3.2 Einfluss von Wasser auf die Hydrogele	106
3.2.3.3 Untersuchung von Hydrogelen mit anionischem Phosphoridylcholin	109
3.2.4 Diskussion	111
3.3 Selbstdiffusion in Phasenkanälen eines Mikroemulsions-Systems	115
3.3.1 Allgemeines	115
3.3.2 Ergebnisse	117
3.3.2.1 PFG-NMR in Phasenkanälen von Mikroemulsionen	117
3.3.2.2 PFG-NMR Experimente nach Zugabe von Salz	124
3.3.3 Diskussion	126
3.4 Untersuchung der Permeabilität von wassergefüllten Nanokapseln	129
3.4.1 Allgemeines	129
3.4.2 Ergebnisse der ^1H -NMR Experimente	129
3.4.3 Größenverteilungen einiger Kapseldispersionen	150

3.4.4 Diskussion	155
4 Experimenteller Teil	161
4.1 Lösungsverhalten von doppelt-hydrophilen Blockcopolymeren	161
4.1.1 Experimente	162
4.1.1.1 NMR Experimente	163
4.2 Untersuchung von Hydrogelen aus Phosphatidylcholin	164
4.2.1 Experimente mit 1,3-Butylenglykol	164
4.2.2 Experimente mit 1,2-Propylenglykol	166
4.3 Selbstdiffusion in Phasenkanälen eines Mikroemulsions-Systems	169
4.3.1 Experimente	169
4.4 Untersuchung der Permeabilität von wassergefüllten Nanokapseln	171
4.4.1 Allgemeines	171
4.4.2 Experimente	172
4.4.3 Synthese von PACA-Nanokapseln	172
4.4.4 Standardansätze zur Herstellung der Kapseldispersionen	173
4.4.4.1 Kapselsynthese nach Al Khouri Fallouh	173
4.4.4.2 Kapselsynthese mittels Ultraschall	175
4.4.4.3 Ultraschallsynthese mit Cyclohexan	176
4.4.4.4 Kapselsynthese mittels Ouzo-Effekt	177
4.4.4.5 Kapselsynthese mit Miglyol	178
4.4.5 NMR-Experimente	178
4.4.6 Größenbestimmung von Nanokapseln	182
4.4.6.1 Allgemeines	182
4.4.6.2 Dunkelfeldmikroskopie	182
4.4.6.3 Beobachtung der Brownschen Teilchenbewegung	183
5 Zusammenfassung und Ausblick	185
Literaturverzeichnis	190
6 Anhang	209
6.1 Spektren und Auswertung von NMR Experimenten	209
6.1.1 Lösungsverhalten von doppelt-hydrophilen Blockcopolymeren	209
6.1.2 Selbstdiffusion in Phasenkanälen eines Mikroemulsions-Systems	210
6.2 Synthesen	212
6.2.1 Synthese Arbeitskreis Taubert (Golm)	212
6.2.2 Synthese Arbeitskreis Hoffmann (Bayreuth)	213
6.2.3 Synthese von 1,10-Decandiol-bis-2-cyanoacrylat	214

6.3	Verwendete Geräte und Chemikalien	215
6.3.1	Verwendete Geräte	215
6.3.2	Verwendete Chemikalien	216
6.4	Verwendete Abkürzungen	217
6.5	Formelsymbole und Konstanten	218
Abbildungsverzeichnis		220
Tabellenverzeichnis		225
7	Lebenslauf	227

Kapitel 1

Einleitung und Aufgabenstellung

1.1 Einleitung

1.1.1 Kolloide

Nanoskalige Systeme wurden von der Menschheit schon genutzt, als noch keinerlei Kenntnisse vorlagen, worum es sich dabei wirklich handelt. Bereits Alchimisten waren Formen von kolloidalem Gold bekannt. Seit nunmehr über 150 Jahren beschäftigen sich Chemiker mit dem kolloidalen Zustand der Materie, der von *Ostwald* als „Welt der vernachlässigten Dimensionen“ bezeichnet wurde^[1]. 1845 beschrieb *Selmi*^[2] wässrige Dispersionen von Silberchlorid, Schwefel und Preußisch Blau, wenig später untersuchte *Faraday*^[3] Goldsol und stellte fest, dass der (kolloidale) Zustand thermodynamisch instabil sein müsse und die Stabilisierung ein kinetischer Effekt sei. Einige der von ihm präparierten Dispersionen können im *British Museum* noch heute besichtigt werden.

Der britische Physiker *Graham* führte 1861 den Begriff „Kolloid“ (das griechische Wort für Leim) ein. Dieser postulierte die Größe derartiger Partikel auf einen Bereich zwischen einem Nanometer und einem Mikrometer. Er wollte Stoffe aufgrund ihres Diffusionsverhaltens durch poröse Membranen in „kristalloide“ und „kolloidale“ Substanzen unterteilen. Grahams Kriterien waren jedoch nicht zielführend, denn was er als kolloidal bezeichnete, war keine chemische Eigenschaft, sondern der Zustand einer feinen physikalischen Unterteilung von verschiedenen Proben. Seit Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts wird der Begriff im Sinne der modernen Definition verwendet.^[4]

Eine kinetische Theorie für kolloidale Systeme wurde erstmals von *Smoluchowski* geschaffen^[5]. Die Chemie der Kolloide und deren Eigenschaften wurden besonders von *Zsigmondy* (Nobelpreis 1925) und seinen Mitarbeitern untersucht.^[6] Von *Einstein* stammt die Beziehung zwischen der Brownschen Molekularbewegung und dem Diffusionskoeffizien-

ten^[7,8]; *Perrin* verwendete diese Beziehung zur Berechnung der Avogadro-Konstanten^[9]. Dieser Größenbereich (von ca. 500 nm) wird auch heute noch häufig zur Definition von Kolloiden herangezogen.^[10]

Die Kolloidforschung schuf Anfang dieses Jahrhunderts eine Verbindung zwischen der Chemie und der Physik und hat seit dieser Zeit weitere Verbindungen zwischen verschiedenen Fachrichtungen geknüpft (z. B. Biologie und Materialwissenschaften). Aber erst in den letzten Jahrzehnten hat man die Kräfte, die in einem Kolloid wirken genauer untersucht. Im Jahr 1922 wurde in Leipzig die Deutsche Kolloid-Gesellschaft zur Pflege und Förderung der Kolloidwissenschaft gegründet, die noch heute besteht.

Kolloidale Teilchen haben durch ihre feine Verteilung in einer kontinuierlichen Phase im Verhältnis zu ihrem Volumen eine enorm große Grenzfläche, wodurch sie leicht in Wechselwirkung mit ihrer Umgebung, der Phasengrenzfläche, treten können. Bei einer Dispersion oder einer kolloidalen Verteilung handelt es sich um eine feine Verteilung sehr kleiner Teilchen eines Stoffes in einer Matrix. Die Begriffe Suspension, Aerosole und Emulsion können dabei wie folgt unterschieden werden:

- Bei *Suspensionen* ist eine feste Phase in einer flüssigen Phase dispergiert (z. B. Tusche, Schlamm),
- bei *Aerosolen* ist eine feste oder flüssige Phase in einem Gas dispergiert (z. B. Rauch, Nebel),
- bei *Emulsionen* liegt eine feine Verteilung einer flüssigen Phase in einer anderen flüssigen Phase vor (z.B. Milch).

Die äußere Phase wird als kontinuierliche oder auch kohärente Phase, die dispergierte Flüssigkeit wird als innere Phase bezeichnet. Bei einer Emulsion beispielsweise sind diese beiden Phasen nicht miteinander mischbar. Wenn die kontinuierliche Phase ein organisches Lösungsmittel oder ein Öl ist und die innere Phase Wasser, dann wird die resultierende Emulsion als *Wasser-in-Öl-Emulsion* (*W/O-Emulsion*) bezeichnet. Wenn umgekehrt die äußere Phase Wasser und die innere Phase Öl oder ein organisches Lösungsmittel ist, dann liegt eine *Öl-in-Wasser-Emulsion* (*O/W-Emulsion*) vor.

Mikroemulsionen rückten seit ihrer Entdeckung im Jahr 1943 durch *Hoar* und *Schulman* immer wieder in den Mittelpunkt des Interesses von Forschern auf dem Gebiet der Kolloid- und Polymerwissenschaften^[11]. Beide definierten Mikroemulsionen als optisch isotrope, transparente Phasen, bestehend aus Öl, Wasser und einem Tensid^[12]. Im Gegensatz zu gewöhnlichen Emulsionen sind Mikroemulsionen thermodynamisch stabil^[13].

Man kann drei verschiedene Arten von Nanostrukturen in Mikroemulsionen unterscheiden^[14]:

- Öl-Tröpfchen in einer kontinuierlichen Wasserphase (O/W),
- Wasser-Tröpfchen in einer kontinuierlichen Ölphase (W/O),
- bikontinuierliche Strukturen.

1.1.2 Nanotechnologie

Die Bezeichnung „nano“ wird heute für Materialien, Systeme und Prozesse in einem Größenbereich von bis zu 100 nm verwendet. Als Nanomaterialien werden Stoffe definiert, deren Größe in einer oder mehreren Dimensionen (Höhe, Breite, Länge) 100 nm oder weniger beträgt, was ihr Verhalten und ihre Materialeigenschaften sehr stark prägt.

Der Schlussbericht der *NanoKommission* aus dem Jahr 2011 unterteilt Nanomaterialien in Anlehnung an die *ISO* (Technical Committee 229) in zwei Kategorien:

- „Nanoobjekte: Materialien, die entweder in ein, zwei oder drei äußeren Dimensionen nanoskalig (näherungsweise 1 bis 100 nm) sind. Typische Vertreter sind Nanopartikel, Nanofasern und Nanoplättchen.“
- „Nanostrukturierte Materialien haben eine innere, nanoskalige Struktur und treten in der Regel als Verbundsysteme von Nanoobjekten auf.“

Grundsätzlich definiert die *NanoKommission* in ihrem Abschlussbericht Nanomaterialien als künstlich hergestellte Materialien, die vor allem durch das veränderte Oberflächen-Volumen-Verhältnis in einem Größenbereich typischerweise unterhalb von 100 nm häufig neuartige Eigenschaften entfalten.^[15]

Der Sammelbegriff „Nanotechnologie“ beruht auf der allen Nano-Forschungsgebieten gleichen Größenordnung von weniger als 1000 Nanometern. Das Wort Nanotechnologie prägte 1974 der Japaner *Taniguchi*. Seine Definition umfasst alle Verfahrenstechniken, die zu Dimensionen unter 1000 nm führen oder mit einer Genauigkeit im Nanometerbereich arbeiten.

„*Nanotechnology mainly consists of the processing of, separation, consolidation, and deformation of materials by one atom or one molecule.*“^[16]

Diese Definitionen sind jedoch nicht unumstritten. Viele Regierungsbehörden, Forschungsinstitutionen und Wissenschaftler beziehen sich auf abweichende Maße: So versteht die britische Regierung unter Nanomaterialien die Stoffe, die „in einer oder zwei Dimensionen bis zu 200 Nanometer“ groß sind. Die US-amerikanische Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde (Food and Drug Administration (FDA)) definiert Nanomaterialien als „Partikel mit Dimensionen unterhalb der Mikroskala, das heißt unter 1000 Nanometer, die einzigartige Eigenschaften aufweisen“.

Ein Nanometer ist ein Milliardstel Meter (10^{-9} m). Diese Größenordnung charakterisiert einen Grenzbereich, in dem die Oberflächeneigenschaften gegenüber den Volumeneigenschaften der Materialien eine immer größere Rolle spielen und zunehmend auch quantenphysikalische Effekte berücksichtigt werden müssen.

Die Nanotechnologie wird daher als eine der Schlüsseltechnologien des 21. Jahrhunderts bezeichnet. Der Begriff „Nano“ leitet sich aus vom griechischen Wort „nanos“ ab und bedeutet Zwerg. Der amerikanische Physiker *Feynman* hat 1959 auf einem Treffen der Amerikanischen Physikalischen Gesellschaft seine visionäre Rede mit dem Titel „There is plenty of room at the bottom“ gehalten und damit die Tür zu diesem Forschungsgebiet aufgestoßen.^[17] Nanotechnologie ist hier definiert als die Veränderung von Materialien, Atom für Atom oder Molekül für Molekül. Das schließt ein, dass die kritischen Eigenschaften von Materialien oder Geräten im Nanometerbereich liegen und als Konstruktion von komplexen Maschinen und Materialien aus einzelnen Atomen gesehen werden können. Heute dagegen wird Nanotechnologie aber nur noch selten in diesem engen Sinn benutzt, man schließt auch die Synthese von Nanomaterialien (z. B. Nanosphären, Nanopartikel) auf chemischem Wege in diesen Begriff mit ein.

Die Nanotechnologie beschäftigt sich mit der Entwicklung von Materialien mit Strukturen im Nanometerbereich und der Erforschung der Eigenschaften dieser Materialien. Als interdisziplinäres Forschungsgebiet vereint es Wissenschaftler unterschiedlichster Fachrichtungen, wie Chemie, Materialwissenschaften, Physik, Elektrotechnik, Biologie und Medizin, um nur einige zu nennen, woraus sich auch die Vielzahl von möglichen Anwendungen ableitet.

1.1.3 Nanopartikel

In der Chemie und Medizin werden Nanopartikel z. B. als Medikamententräger (Drug-Delivery-System^[18–21] / Drug-Targeting-System^[22–24]) oder auch in der Werkstofftechnik

zur Funktionalisierung von Oberflächen^[25,26] erforscht und diskutiert. Bei Medikamententrägern ist die Bioverträglichkeit der verwendeten Komponenten ein sehr wichtiger Aspekt der Forschung. Die in dieser Arbeit verwendeten Alkylcyanoacrylate wurden um 1960 entdeckt. Sie können auf fast alle Oberflächen als Klebstoff genutzt werden und eröffneten die Möglichkeit, große Wunden ohne Einwirkung auf das Immunsystem schnell zu versiegeln. Das von ihnen gebildete Polymer besitzt neben einer guten Bioverträglichkeit auch die Eigenschaft ohne toxische Nebenprodukte im Körper abgebaut zu werden. Wirkstoffe können an der Oberfläche angelagert oder innerhalb der Polymermatrix eingelagert werden. Der hohe Anteil an Polymer der Nanosphären schränkt jedoch die Wirkstoff-Nutzlast ein. Dieses Problem wird durch die Synthese von Nanokapseln gelöst.

In einem als Grenzflächenpolymerisation bezeichneten Prozess erfolgt die Polymerisation des verwendeten Alkylcyanoacrylats an der Grenzfläche zwischen Öl und Wasser. Die emulgierten Öl- bzw. Wassertröpfchen dienen dabei als Matrix. In dem Öl können z. B. hydrophobe Medikamente gelöst und so in den Organismus gebracht werden. Wasserlösliche Medikamente erfordern dementsprechend wassergefüllte Nanokapseln, die über eine Wasser/Öl Dispersion, welche zum Beispiel durch spontane Emulgierung, den sogenannten „Ouzo-Effekt“^[27,28], erzeugt wird, gebildet werden. Die Charakterisierung dieser Partikel ist ein zentraler Aspekt dieser Arbeit.

Die Oberflächenbeschaffenheit und die Größe der Nanokapsel spielt im Körper eine wichtige Rolle. Die Variation der Größe wird ausgenutzt um die Akkumulation der Nanokapseln in bestimmten Geweben zu erreichen. Dies führt zu einer gezielten Medikation (Drug-Targeting-System). Eine weitere Möglichkeit Nanopartikel gezielt in bestimmten Geweben bzw. an bestimmte Zellen anzulagern, besteht in der Modifikation der Kapseloberfläche z. B. durch Antikörper, die an der Kapseloberfläche gebunden sind. Hier liegen große Chancen in der gezielten Bekämpfung von Krebs und anderen Krankheiten durch die Freisetzung der Medikamente im erkrankten Gewebe. Die Freisetzung am Wirkort kann dabei spontan durch Zerstörung der Polymerschicht erfolgen oder dosiert durch Wirkstoffdiffusion in den Organismus erreicht werden.

1.1.4 Spektroskopische Methoden

Die Entwicklung der Naturwissenschaften ist eng verknüpft mit der Entwicklung spektroskopischer Methoden. Die Anfänge naturwissenschaftlicher Forschung lagen in der Beobachtung natürlicher Phänomene. Erste optische Hilfsmittel wie Fernrohr und Mikroskop erweiterten das Verständnis für Vorgänge in der Natur erheblich. Da das menschliche

Auge für elektromagnetische Strahlung nur im sichtbaren (Vis) Spektralbereich empfindlich ist, war dieser Bereich auch der erste, der für analytische Untersuchungen eingesetzt wurde.

Tabelle 1.1: Wichtige spektroskopische Methoden und deren angeregte Molekülbausteine.^[29]

Methode	Wellenlänge	Energie [kJ Mol ⁻¹]	angeregte Molekülbausteine
Ultraviolett (UV)	200 – 420 nm	598 – 285	Valenzelektronen
sichtbares Licht (Vis)	420 – 720 nm	285 – 153	Valenzelektronen
nahes Infrarot (NIR)	780 – 2500 nm	153 – 47,9	Bindungen
Infrarot (IR)	2,5 – 20 μm	47,7 – 5,98	Bindungen
Elektronenspinresonanz (ESR bzw. EPR)	0,06 – 30 cm	0,2 – 0,0004	Elektronenspins (ungepaarte)
Kernresonanz (NMR)	0,33 – 1,50 m	0,0003 – 0,00008	Kernspins

Bei der Kolorimetrie wurde das Empfinden der Farbtiefe mit dem Auge für zwei Proben verglichen und anhand einer Kalibrierskala einem Analysewert zugeordnet. Im Laufe der Zeit wurde die Messtechnik über den sichtbaren Spektralbereich hinaus erweitert. Der Begriff Spektroskopie fasst Untersuchungsmethoden zusammen, die auf der Wechselwirkung zwischen elektromagnetischer Strahlung und Materie beruhen (Tabelle 1.1, Seite 6).

Physiker und Chemiker beziehen den Begriff Spektroskopie auf alle Arten von Strahlung. Der Begriff Spektroskopie setzt sich aus dem lateinischen Wort für Bild („spectrum“) und dem griechischen „skopein“ für ansehen zusammen.^[29] Darunter wird eine Intensitäts- oder Häufigkeitsverteilung von Bestandteilen eines Gemischs nach einer gemeinsamen Eigenschaft (z. B. charakteristische IR-Banden oder Peaks im NMR-Spektrum) verstanden.

Bei den optischen Spektroskopie-Methoden ist zu unterscheiden, ob Absorption, Reflexion, Streuung oder Lumineszenz gemessen wird:

- Spektroskopie im ultravioletten und im sichtbaren Spektralbereich (UV/Vis-Spektroskopie bzw. Elektronenspektroskopie) ist ein seit vielen Jahrzehnten eingesetztes Standardverfahren, welches Informationen über die in der vermessenen Probe vorliegenden Substanzen liefert.
- Die Infrarot-Spektroskopie (IR-Spektroskopie) liefert Informationen zu Molekülstrukturen.

- Unter Lumineszenz wird die Phosphoreszenz, Fluoreszenz, Atomemission und Photoakustik zusammengefasst.

Oberhalb und unterhalb des optischen Bereiches können folgende spektroskopische Methoden unterschieden werden:

- Mit Hilfe der Mikrowellenspektroskopie bestimmt man Rotationsspektren.
- Bei der Röntgenabsorptionsspektroskopie werden die für Elemente charakteristischen Absorptionskanten sowie deren Feinstruktur gemessen.

Des weiteren kann Materie auch einem magnetischen Feld aussetzen, wodurch einige Resonanzphänomene bewirkt werden:

- Die Elektronen-Spin-Resonanz-Spektroskopie (ESR) ist eine Messmethode, welche zur Identifizierung paramagnetischer Substanzen verwendet wird.
- Die Kernspinresonanzspektroskopie (Nuclear Magnetic Resonance, NMR), wird als Standardverfahren zur Strukturanalyse in der Synthesechemie (z. B. ^1H - und ^{13}C -Spektroskopie) und in der Medizin (Magnetresonanztomographie, MRT) als bildgebendes Verfahren und zur Diagnostik von Stoffwechselvorgängen verwendet. Immer mehr Bedeutung gewinnt auch die Analyse von Moleküldynamiken.

1.1.5 Kernresonanzspektroskopie

Die Entwicklung der Kernresonanzspektroskopie begann 1896 mit den Experimenten von *Zeeman*, der entdeckte, dass optische Spektrallinien im Magnetfeld aufspalten (Zeeman-Effekt).^[30,31] *Lorentz* erkannte, dass die (Kreis-)Frequenz der Lichtwelle sich um den Betrag der Larmor-Frequenz verschiebt, da die Atome einen magnetischen Kreisel darstellen, der vom Magnetfeld zu einer Präzessionsbewegung mit eben dieser der Larmor-Frequenz angeregt wird. Die 1916 von *Sommerfeld* entdeckte Richtungsquantelung^[32] der Drehimpulse konnte die Frequenzverschiebung um $\pm\omega_L$ einer Energieänderung $\Delta E = \pm\hbar\omega_L$ erklären und bestätigte damit die 1905 von *Einstein* aufgestellte Lichtquantenhypothese^[33]. Ein Magnetfeld verursacht also die Aufspaltung von Energieniveaus in mehrere sogenannte Zeeman-Niveaus, was 1922 mit dem Stern-Gerlach-Experiment direkt bestätigt werden konnte. Dort wurde gezeigt, dass der kleinste mögliche Drehimpuls (die Quantenzahl $J = \frac{1}{2}$) nur noch zwei mögliche „Einstellwinkel“ zu einem äußeren Feld haben kann. *Stern* und *Gerlach* beobachteten damit erstmals die Richtungsquantelung von Drehimpulsen von Atomen. Sie konnten zeigen, dass ein Strahl von Silberatomen durch ein Magnetfeld in zwei Teilstrahlen aufgespalten wird, die zwei Spinzuständen zugeschrieben werden konnten.^[34,35] In den Folgejahren wurde dieses Phänomen durch *Rabi*

(1936) mit seinen Experimenten auch auf Atomkerne, die einen etwa 1000-fach kleineres magnetische Moment als Atome haben, angewendet. Im gelang der Nachweis, dass die Präzessionsbewegung von Atomkernen durch die Einstrahlung eines magnetischen Wechselfeldes gestört wird, wenn dessen Frequenz eine Resonanzfrequenz ist. Er ermöglichte damit die u. a. Entwicklung genauerer Kernmodelle und den Einstieg in die Entwicklung der Kernresonanzspektroskopie (NMR).

Purcell nutzte 1946 zum Nachweis der Resonanz den Energieübertrag aus dem magnetischen Wechselfeld auf die Kernspins und deren atomarer Umgebung.^[36] Im selben Jahr beobachtete *Bloch* die Wechselfeldspannung, die von dem präzedierenden Dipolmoment der Kerne in einer Spule induziert wird, wenn dieses im Resonanzfall nicht mehr parallel zur Richtung des statischen Magnetfelds liegt.^[37,38] Erste Experimente wurden im CW-Modus (Continuous-Wave) durchgeführt. Später wurde das Verfahren der Fourier-Transformation entwickelt und angewendet. Heute existiert eine Vielzahl verschiedenster Experimente im 1D-, 2D- und 3D-Modus. Moderne Pulsprogramme sind auch in der Lage verschiedene Kerne parallel zu messen (Korrelationsspektren). 2D-Experimente, wie z. B. DOSY (diffusion-ordered-spectroscopy) werden verwendet, um Diffusionsprozesse von verschiedenen Molekülen zu beobachten. Diese Entwicklungen führten bis heute zu vier Nobel-Preisen (*Bloch* mit *Purcell*, 1952; *Ernst*, 1991; *Wüthrich* mit *Fenn* und *Tanaka*, 2002; *Lauterbur* mit *Mansfield*, 2003).

Die Kernresonanzspektroskopie beobachtet die Kernspins von Atomkernen. Die verwendeten Frequenzen liegen im MHz-Bereich bzw. die Wellenlängen im Meterbereich. Anders als bei den optischen Varianten der Spektroskopie, in denen ein Standard-Wellenlängen-Bereich gemessen wird, muss in der NMR-Spektroskopie die Wellenlänge bzw. Frequenz je nach dem zu vermessenden Kern und dem verwendeten Magnetfeld ausgewählt werden (Tabelle 2.1, Seite 28).

Im Magnetfeld spalten sich Kerne mit magnetischem Moment in sogenannte „Zeeman-Niveaus“ auf. Diese „Ruhelage“ wird während eines NMR-Experiments durch einen RF-Puls (Radiofrequenz-Puls) gezielt gestört. Wird der RF-Puls abgeschaltet, bilden sich gemäß der Boltzmann-Verteilung die Zeeman-Niveaus erneut aus. Ein Detektor misst dabei die durch die Kerne erzeugte Induktion in Form eines FID (free induction decay, freier Induktionszerfall) und die Überführung dieses Signals von der Frequenz- in eine Zeitdomäne führt schließlich zu einem Spektrum. Der Vorteil dieser Methode ist, dass von allen angeregten Atomkernen gleichzeitig eine „Antwort“ erhalten wird und im Spektrum über die chemische Verschiebung und Aufspaltung der Signale Aussagen zur Struktur des Moleküls bzw. zu dynamischen Prozessen gemacht werden können.^[39,40]

Eine spezielle Methode zur Messung von dynamischen Prozessen ist die gepulste Feldgradienten-NMR (PFG-NMR). Sie dient vor allem zur Messung von Fließbewegungen und Diffusionsvorgängen. Dabei wird in einem Spin-Echo-Experiment (stimuliertes Echo, DiffSTE) die Bewegung von Molekülen relativ zum örtlich variierenden Magnetfeld über eine Phasenverschiebung (bei gerichteten Fließbewegungen) oder eine Abschwächung (bei Diffusionsvorgängen) des NMR-Signals gemessen. Im Gegensatz zu anderen Messverfahren für Selbstdiffusionskoeffizienten kommt die Feldgradienten-NMR dabei ohne Tracersubstanzen aus und kann deshalb auch zu zerstörungsfreien Messungen in z. B. porösen Materialien eingesetzt werden. Unterschieden wird bei dieser Methode ob ein Gradient die ganze Zeit anliegt (statischer Feldgradienten (SFG)) oder nur als kurzer Impuls geschaltet (gepulster Feldgradienten (PFG)) ist. In dieser Arbeit wird die PFG-Methode verwendet, die zwar apparativ aufwendiger ist, aber den Vorteil bietet, deutlich höhere Signalintensitäten und einfach interpretierbare Signalverläufe zu liefern.^[40]

1.2 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit ist die Charakterisierung von Nanopartikeln und anderer Grenzflächen-Systeme mittels gepulster Feldgradienten-NMR.

In der Arbeit werden Grundlagen für den Austausch von eingekapselten Wirkstoffmolekülen mit Ihrer Umgebung erarbeitet. Dazu werden zuerst einfache homogene Systeme, dann amphiphile Systeme in Wasser und amphiphile Systeme in Wasser/Öl (Mikroemulsionen) analysiert.

Im letzten Teil der Arbeit werden Austauschphänomene von eingekapselten Molekülen in wassergefüllten Nanokapseln, welche als Modellsystem für spätere medizinische Anwendungen fungieren, charakterisiert.

Die Möglichkeiten und auch die Grenzen der gepulsten Feldgradienten-NMR werden dabei aufgezeigt. Zusätzlich wird die Synthese der Nanokapseln variiert und optimiert.

Kapitel 2

Theoretische Grundlagen

In diesem Kapitel wird detailliert auf die theoretischen Grundlagen dieser Arbeit eingegangen. Im ersten Abschnitt werden dabei die mathematischen und physikalischen Beschreibungen von Diffusionsvorgängen im Vordergrund stehen. Die Selbstdiffusion, die auch „Brownsche Bewegung“ („random walk“) genannt wird, nimmt hierbei einen besonderen Schwerpunkt ein.

Im zweiten Abschnitt werden zuerst die physikalischen Grundlagen der Kernmagnetischen Resonanz (nuclear magnetic resonance, NMR) thematisiert, bevor die speziellen Vorgänge der gepulsten Feldgradienten-NMR (pulsed-field-gradient NMR, PFG-NMR) erläutert werden.

Der letzte Abschnitt dieser theoretischen Betrachtungen beschäftigt sich mit Nanopartikeln, deren Herstellung und Charakterisierung sowie einigen Erklärungen zu Emulsionen.

2.1 Grundlagen zu Diffusion und Teilchenbewegung

2.1.1 Allgemeines

Die Diffusion kann in drei grundsätzliche Erscheinungen unterteilt werden.^[10]

- Die „Brownsche Teilchenbewegung“ (Abbildung 2.1 c)), die zufällige Zickzackbewegung suspendierter Teilchen als Folge der Wärmebewegung von Teilchen.
- Die „Selbstdiffusion“ (Abbildung 2.1 b und c) beruht auf ungeordneten Bewegungen der Teilchen („Brownsche Molekularbewegung“), die auf lokale Konzentrations- bzw. Dichteunterschiede zurückzuführen sind.
- Bei der „Transportdiffusion“ (Abbildung 2.1 a) wird eine gerichtete Bewegung der Teilchen, welche durch makroskopische Konzentrations- oder Dichteunterschiede, die einen gerichteten Dichtestrom in der Flüssigkeit erzeugen, hervorgerufen wird, beobachtet.

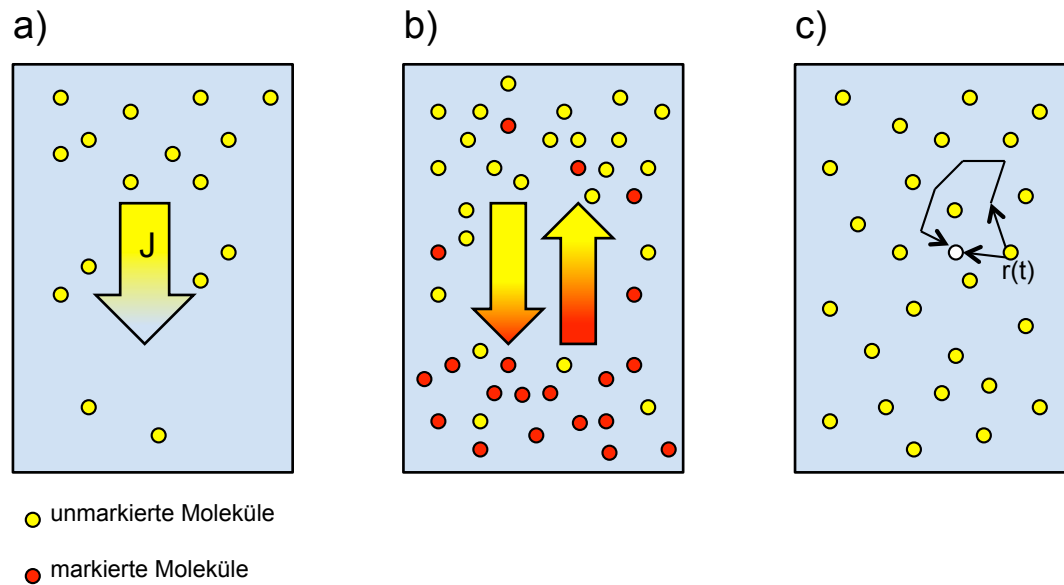


Abbildung 2.1: Schematische Darstellung der mikroskopischen Situation bei der Messung von Transport- bzw. Selbstdiffusion: a) Transportdiffusion, b) und c) Selbstdiffusion. Wird die Mobilität der unmarkierten Moleküle nicht durch die Anwesenheit der markierten Moleküle beeinflusst, sind die Diffusionsströme in a) und b) gleich. Transport- und Selbstdiffusion stimmen dann überein (J = Diffusionsstromdichte).

2.1.2 Brownsche Teilchenbewegung

Die „Brownsche Bewegung“ wurde nach dem britischen Botaniker *Brown* benannt, der 1827 bei Untersuchungen von Pollenkörnern in einem Wassertropfen Zickzackbewegungen unter dem Lichtmikroskop beobachtete.^[41] Diese sehr kleinen Teilchen befanden sich in ständiger und ungeordneter Bewegung. Aufgrund der unregelmäßigen Bewegungen der Teilchen vermutete er anfänglich Lebewesen zu beobachten.

Browns Theorie wurde zunächst bestärkt, denn zur damaligen Zeit waren viele Naturforscher der Meinung, dass alle organischen Substanzen aus Molekülen der gleichen Art aufgebaut sind. *Brown* vermutete, diese „Urmoleküle“ unter dem Mikroskop zu sehen. Die Tatsache, dass diese „Bewegungserscheinungen“ nicht nur im Blütenstaub lebender Pflanzen zu finden war, sondern auch bei Pflanzen, die schon abgestorben waren, überzeugte ihn jedoch, dass seine erste Annahme von Lebewesen nicht stimmen konnte. *Brown* stellte noch weitere Untersuchungen an und konnte die Bewegungen der Teilchen unter anderem bei Ruß- und Staubkörnern, Sporen verschiedener Moose, an versteinertem Holz, sowie bei zahlreichen anderen Materialien beobachten. Bei diesen Untersuchungen bemerkte er, dass die Tendenz zur Bewegung der Teilchen größer wurde, je kleiner die Teilchen waren. Der Botaniker war allerdings nicht in der Lage, eine Erklärung für seine Entdeckung zu geben. Als Ursache dieses Phänomens hat er Strömungen in der Flüssigkeit und innere

Bewegung durch Verdampfung ausgeschlossen.^[41]

Nach der Veröffentlichung von *Brown* versuchten viele Wissenschaftler sowohl theoretisch als auch über experimentelle Wege eine Erklärung für die Ursache der „Brownschen Bewegung“, zu finden. Dabei wurden viele wertvolle Ansätze entwickelt, aus denen hier drei Beispiele herausgegriffen werden:

- *Exner* stellte eine Abhängigkeit der Brownschen Bewegung von der Teilchengröße und der Temperatur fest. Dazu ließ er mittels eines Abbeschen Zeichenapparates die Position von Teilchen einer Gummisuspension auf einer beruhten Glasplatte festhalten.^[42]
- *Cantoni* erkannte die Abhängigkeit der Bewegung von der Art des flüssigen Mediums, also von der Viskosität.^[43]
- *Zsigmondy* und *Siedentopf* entwickelten 1903 das Ultramikroskop, ein Vorgänger des Dunkelfeldmikroskops. Für ihre Untersuchung an submikroskopischen Teilchen entwickelten sie eine Methode zur Größenbestimmung, die über die Berechnung der durchschnittlichen Masse erfolgte. Diese Methode erwies sich jedoch aufgrund zahlreicher Vereinfachungen und vieler Fehlerquellen als sehr ungenau.^[44]

Erst 1905 und 1906 stellten *Einstein*^[7,8] und *Smoluchowski*^[5] unabhängig voneinander bahnbrechende Theorien zur Erklärung der Brownschen Bewegung auf. *Einstein* bewies, dass die zufällige Zickzackbewegung suspendierter Teilchen eine Folge der Wärmebewegung der Flüssigkeitsmoleküle ist. Die beobachteten Teilchen erleiden dabei willkürliche Stöße durch die Moleküle in der Flüssigkeit. Die Anzahl, Stärke und Richtung der Stöße ändert sich dabei fortwährend. Basierend auf der molekularkinetischen Wärmetheorie entwickelte *Einstein* eine Gleichung, die den Zusammenhang der linearen mittleren Verschiebung eines Teilchens und dem Teilchenradius beschreibt. Bei der Herleitung dieser Gleichung betrachtete er einen stationären Zustand unter Einfluss einer äußeren Kraft mit der Annahme, dass diese Kraft auf jedes Teilchen wirkt. Es handelt sich dabei jedoch um eine fiktive Kraft, denn die „Brownsche Bewegung“ existiert ohne eine äußere Kraft. 1906 stellte *Smoluchowski* ebenfalls eine Gleichung für den mittleren quadratischen Verschiebungsvektor auf. Dabei berücksichtigte er eingehender als Einstein die Einzelheiten der Vorgänge.^[45]

Nach *Einstein* bemühten sich viele Wissenschaftler die Theorie zur „Brownschen Bewegung“ zu erweitern und zu verbessern, aber die Einsteinsche Gleichung erwies sich, trotz der Verwendung einer fiktiven Kraft als die praktikabelste Gleichung. *Seddig* hat

1907 als Erster quantitative Untersuchungen zur Brownschen Molekularbewegung angestellt. Seine Ergebnisse waren jedoch mit einem Temperaturfehler behaftet.^[46] *Perrin* und *Chaudesigues* bestätigten die erstaunliche Genauigkeit der Formel *Einsteins* Anfang des 20. Jahrhunderts, indem sie Untersuchungen an Teilchen mit einer exakt bekannten Größe durchführten.^[9,47]

Auch viele bekannte Mathematiker wie *Bachelier*, *Lebesgue*, *Wiener*, *Kolomogoroff*, *Lévy*, *Ito* und Andere beschäftigten sich mit der Theorie der Zufallsbewegung. *Wiener* gelang es 1923 ein mathematisches Modell für die „Brownsche Bewegung“ aufzustellen, welches ihm zu Ehren auch als „Wiener-Prozess“ bezeichnet wurde. Der amerikanische Mathematiker bewies die wahrscheinlichkeitstheoretische Existenz des Prozesses mit Hilfsmitteln aus dem Gebiet der Maßtheorie. Basierend auf den Eigenschaften eines suspendierten Teilchens während der Zufallsbewegung wurde durch *Wiener* und *Ito* ein mathematisches Modell entwickelt, welches heute u. a. eine große Rolle in der Wirtschafts- und Finanzmathematik spielt (z. B. zur Simulation von Aktienkursverläufen).

Die „Brownsche Bewegung“ und verwandte Prozesse finden heute in fast allen Naturwissenschaften, in vielen Geisteswissenschaften und in der Finanzmathematik ihre Anwendung. Der „Wiener-Prozess“ spielt eine zentrale Rolle bei der Simulation zufälliger Entwicklungen. Diese Arbeit wird sich jedoch nur mit den naturwissenschaftlichen Aspekten der Brownschen Bewegung und der von *Einstein* entwickelten Formel zur Bestimmung des hydrodynamischen Radius beschäftigen.

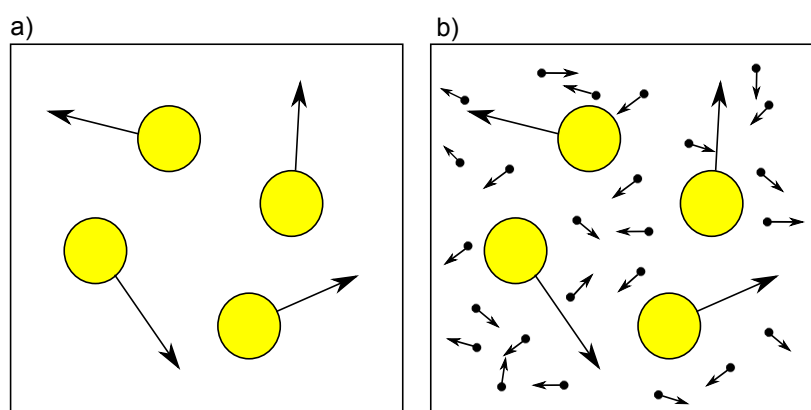


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung der Brownschen Molekularbewegung: a) Blick durch das Mikroskop, b) Brownsche Bewegung durch thermisch angeregte Moleküle.

Naturwissenschaftler stellen sich heute die „Brownsche Bewegung“ eines in Flüssigkeit suspendierten Teilchens wie eine Zitterbewegung vor. Die Bewegung besteht dabei als eine aus kurzen, geradlinigen Abschnitten zusammengesetzte, unregelmäßige Bahn, die

auch als Zickzackbewegung bezeichnet wird (Abbildung 2.2 a). Eine solche permanente, ungeordnete Bewegung der mikroskopisch kleinen Teilchen ist eine Folge der ständigen Stöße der noch viel kleineren, im Mikroskop nicht sichtbaren Moleküle der Flüssigkeit, die thermisch angeregt werden (Abbildung 2.2 b). Die Teilchen werden gewissermaßen „herumgestoßen“. Je kleiner dabei die beobachteten Teilchen sind und je höher die Temperatur ist, desto schneller bewegen sie sich.

Ein einfaches Experiment soll diese Zusammenhänge veranschaulichen:

Ein Tropfen Tusche wird jeweils in ein Becherglas mit heißem Wasser und ein Becherglas mit kaltem Wasser gegeben. Im heißen Wasser breitet sich die Tusche innerhalb weniger Minuten vollständig aus und das gesamte Becherglas ist farbig. Im kalten Wasser schwebt die Tusche wie ein einheitlicher „Kleck“ umher.

Die Brownsche Teilchenbewegung wird als eine thermisch getriebene Eigenbewegung der Teilchen verstanden. Als Beispiele dieser Art von Molekularbewegung können Diffusion und Osmose angeführt werden.

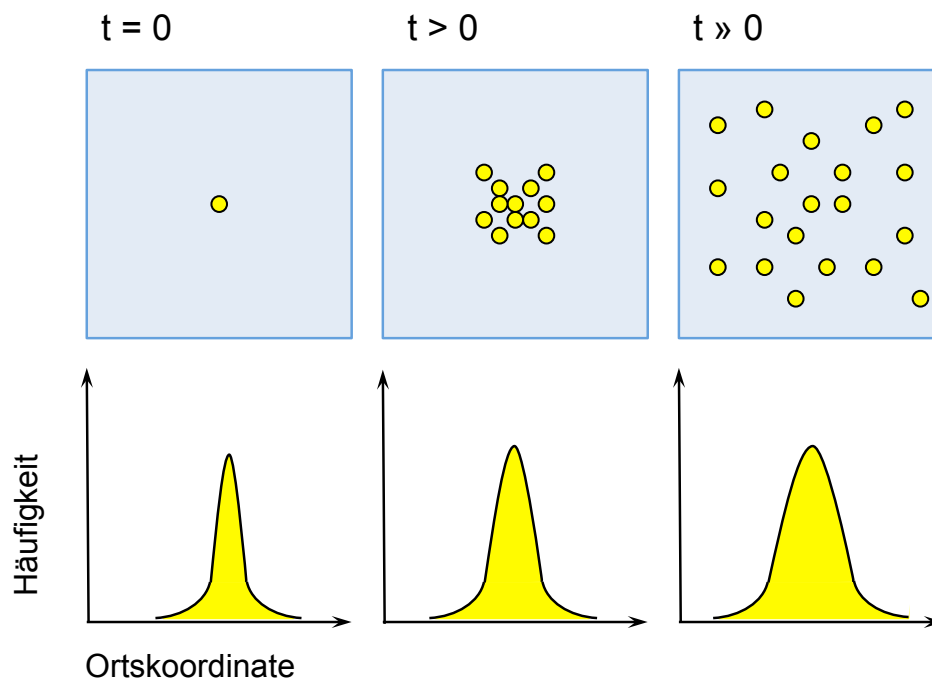


Abbildung 2.3: Diffusionsverhalten von Teilchen in Abhängigkeit von der Zeit t .

Bevor die freie Selbstdiffusion aus physikalischer Sicht erklärt wird, werden noch einige statistische Betrachtungen voran gestellt, die zur Herleitung der Gaußverteilung führen. Wird zum Zeitpunkt $t = 0$ ein Ensemble von voneinander unabhängigen Teilchen, welche

in einem Punkt konzentriert sind, beobachtet und lässt diese Teilchen dann anschließend diffundieren, so bildet sich nach einer beliebigen Zeit $t > 0$ eine statistisch symmetrische Verteilung der Teilchen, gemäß der "Brownschen Bewegung" (Abbildung 2.3), aus. Mathematisch gilt für ein solches Ensemble unabhängiger Teilchen die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Bewegung jedes einzelnen Teilchens.

Eine solche symmetrische Verteilung, wie in Abbildung 2.3 (rechts), wird Gaußsche Glockenkurve genannt. Mit Hilfe von statistischen Betrachtungen für eine eindimensionale Bewegung kann diese hergeleitet werden.

Gesucht wird eine Funktion $P(t)$, welche die Wahrscheinlichkeit wiedergibt, ein Teilchen nach der Zeit Δ im Abstand S vom Ausgangspunkt wiederzufinden. In der Zeit Δ absolviert das Teilchen aufgrund der Brownschen Bewegung n Bewegungsschritte. Die Zeit τ für jeden Sprung ist somit $\tau = \Delta/n$, die dabei zurückgelegte Wegstrecke beträgt Δ . Das Teilchen hat nun die Möglichkeit, bei jedem seiner n Schritte einen Schritt n_+ nach rechts oder einen Schritt n_- nach links zu machen, wobei gilt:

$$n = n_+ + n_- \quad (2.1)$$

Im Verlauf einer Bewegung mit n Schritten erfährt das Teilchen eine Verschiebung von:

$$S = (n_+ - n_-) \cdot d \quad (2.2)$$

Gleichung 2.1 kann nun nach n_+ oder n_- aufgelöst und in Gleichung 2.2 eingesetzt werden. Damit ergibt sich:

$$n_+ = \frac{1}{2} \cdot \left(n + \frac{S}{d} \right) \quad (2.3)$$

oder

$$n_- = \frac{1}{2} \cdot \left(n - \frac{S}{d} \right) \quad (2.4)$$

Bei zwei Bewegungsoptionen (+ oder -) zwischen denen sich das Teilchen n -mal entscheiden muss, ergeben sich $2n$ Variationen. In der Abbildung 2.4 ist eine solche Permutation für 4 Schritte, also 16 Variationen, dargestellt. Die Reihenfolge der positiven bzw. negativen Sprünge ist für die Anzahl der Kombinationen unwichtig. Aus diesem Grund ergibt sich die Menge der Kombinationen positiver Schritte nach folgender Gleichung:

$$C_n^{(n_+)} = \binom{n}{n_+} = \frac{n!}{n_+! \cdot (n - n_+)!} \quad (2.5)$$

Aus Gleichung 2.5 kann die Wahrscheinlichkeit P , ein Teilchen an der Stelle x nach der Zeit t und n Schritten zu finden berechnet werden:

$$P = \frac{C_n^{(n_+)}}{2^n} = \frac{\frac{n!}{n_+! \cdot (n - n_+)!}}{2^n} \quad (2.6)$$

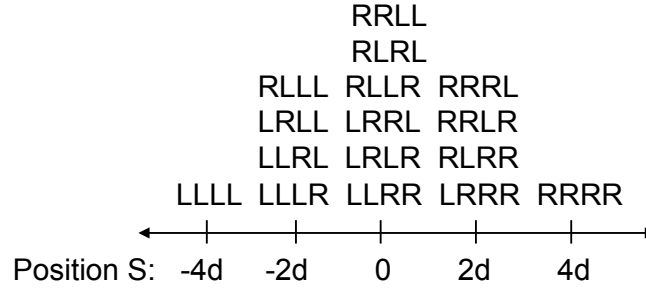


Abbildung 2.4: Permutation für eine Bewegung mit $n = 4$.

Nun kann z. B. n_+ aus Gleichung 2.3 ersetzt werden und es gilt:

$$P = \frac{n!}{\left(\frac{1}{2} \cdot \left(n + \frac{S}{d}\right)\right)! \cdot \left(\frac{1}{2} \cdot \left(n - \frac{S}{d}\right)\right)! \cdot 2^n} \quad (2.7)$$

Sollen nach einer größeren Anzahl von Bewegungsschritten n die Fakultäten berechnet werden, kann die Stirlingsche Formel

$$\ln(x!) \approx \left(x + \frac{1}{2}\right) \cdot \ln x - x + \ln \sqrt{2\pi} \quad (2.8)$$

Anwendung finden. Dazu muss Gleichung 2.7 logarithmiert werden:

$$\ln P = \ln n! - \ln \left(\frac{1}{2} \cdot \left(n + \frac{S}{d}\right)\right)! - \ln \left(\frac{1}{2} \cdot \left(n - \frac{S}{d}\right)\right)! - n \ln 2 \quad (2.9)$$

Mit Hilfe der Stirlingschen Formel 2.8 können die Fakultäten gelöst werden und nach weiteren Umformungen ergibt sich schließlich:

$$\ln P = \ln \left(\frac{2}{\pi n}\right)^{\frac{1}{2}} - \frac{1}{2} \left(n + \frac{S}{d} + 1\right) \ln \left(1 + \frac{S}{nd}\right) - \frac{1}{2} \left(n - \frac{S}{d} + 1\right) \ln \left(1 - \frac{S}{nd}\right) \quad (2.10)$$

Dieser Term wird nun mit $\ln[1 + (S/nd)] \approx 1$ vereinfacht, da davon ausgegangen werden kann, dass $S/(nd) \ll 1$ ist, weil sich ein Partikel bei sehr vielen Schritten n nur wenig vom Ausgangspunkt entfernt. So ergibt sich resultierend die Gleichung:

$$\ln P = \ln \left(\frac{2}{\pi n}\right)^{\frac{1}{2}} - \left(\frac{S}{d\sqrt{2n}}\right)^2 \Leftrightarrow P = \left(\frac{2}{\pi n}\right)^{\frac{1}{2}} \cdot e^{-\left(\frac{S^2}{d^2 2n}\right)} \quad (2.11)$$

Jetzt wird n durch Δ/τ ersetzt und damit die Gaußverteilung der „Brownschen Bewegung“ hergeleitet. Sie beschreibt die Wahrscheinlichkeit, ein Teilchen nach einer endlichen Anzahl von Bewegungsschritten in einem bestimmten Bereich zu finden. Der Propagator eines frei selbstdiffundierenden Partikels verläuft in einer Gaußform:

$$P = \left(\frac{2\tau}{\pi\Delta}\right)^{\frac{1}{2}} \cdot e^{-\left(\frac{S^2\tau}{d^2 2\Delta}\right)} \quad (2.12)$$

Nachdem mit Hilfe der Statistik die Gaußverteilung der Brownschen Bewegung bestimmt wurde, werden nachfolgend die physikalischen Hintergründe der Diffusion betrachtet.

2.1.3 Selbstdiffusion

Die Selbstdiffusion ist eine kontinuierliche unregelmäßige Teilchenbewegung, die durch lokale Energieschwankungen begründet werden kann. Die Selbstdiffusion wird auch als Brownsche Molekularbewegung oder „random walk“ (siehe auch Abbildung 2.5, Seite 19) bezeichnet. Mathematisch beschrieben wird solch ein Verhalten durch den Wiener-Prozess, wobei die Brownsche Bewegung ein Paradebeispiel für eine „Markov-Kette“, eine Eigenschaft des „Wiener-Prozesses“ ist. Bei einer „Markov-Kette“ wird eine zukünftige zeitliche Entwicklung nur durch die Gegenwart bestimmt, nicht aber durch die Vergangenheit. Diese „Gedächtnislosigkeit“ ist eine besondere Eigenschaft, die die Markov-Kette unter den stochastischen Prozessen hervorhebt.

Einstein deutete die „Brownsche Bewegung“ als eine durch Wärme verursachte Bewegung im molekularen Bereich. Im Jahr 1905 veröffentlichte er die Erkenntnisse in seiner Arbeit „Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen“^[7], und stellte dabei folgende Gleichung auf:

$$R_H = \frac{R \cdot T \cdot \Delta}{3 \cdot \pi \cdot \eta \cdot N_A \cdot \overline{S^2}} \quad (2.13)$$

mit:

R_H = hydrodynamischer Teilchenradius

T = Temperatur in Kelvin

R = allgemeine Gaskonstante ($R = 8,31441 JK^{-1}mol^{-1}$)

η = Viskositätskonstante des Mediums

N_A = Avogadro-Konstante ($N_A = 6,0220453 \cdot 10^{23} mol^{-1}$)

Δ = Diffusionszeit

$\overline{S^2}$ = Mittelwert der Quadrate mehrerer Einzelverschiebungen

S ist die räumliche Verschiebung während der Diffusionszeit und wird als Mittelwert der Quadrate mehrerer Einzelverschiebungen angegeben, da es sich bei der Brownschen Bewegung um eine Zufallsbewegung handelt. Zur Erfassung der Verschiebung, die eigentlich in alle drei Raumrichtungen verläuft, genügt es, eine beliebige Achse anzulegen und die Verschiebung S parallel zu dieser Achse zu messen. Abbildung 2.5 stellt die Projektion einer solchen Teilchenbewegung dar, die etwa dem Blick ins Mikroskop gleicht.

Die Theorie von *Einstein* haben 1906 *Smoluchowski*^[5], 1908 *Langevin*^[48] und 1910 *Einstein* und *Hopf*^[49] mit ihren Arbeiten weiter abgesichert. Die Freie-Volumen-Theorie, 1959 von *Cohen* und *Turnbull*^[50] aufgestellt, gilt als moderne Erklärung der Brownschen Bewegung. Sie verwendet jedoch einen für diese Arbeit unbrauchbaren Zugang zum Be-

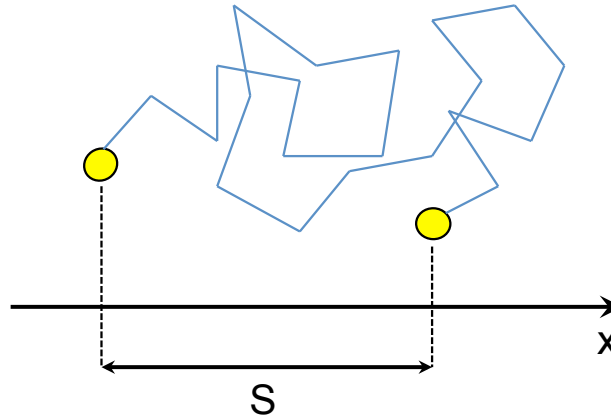


Abbildung 2.5: Schematische Darstellung des „random walk“: Eindimensionale „Brownsche Bewegung“ eines Teilchens entlang der x-Achse.

griff der Diffusion und wird aus diesem Grunde hier nicht weiter erläutert. Nachfolgend wird die Einsteinsche Gleichung 2.14 hergeleitet.

Die Grundlagen zur Herleitung der Einsteinschen Gleichung liefern das erste Ficksche Gesetz, das Stokessche Gesetz der laminaren Strömungen um eine Kugel, und einige statistische Überlegungen zur linearen Verschiebung von Teilchen aufgrund ihrer Brownischen Bewegung.^[10,51]

Um den Diffusionskoeffizienten D mit der messbaren Größe der Verschiebung S zu verknüpfen, muss zunächst das erste Ficksche Gesetz^[10,51] näher definiert werden:

$$J = \frac{dN}{A \cdot dt} = -D \frac{dc}{dx} \iff \frac{dN}{dt} = -D \cdot A \frac{dc}{dx} \quad (2.14)$$

Jetzt ist J , die Diffusionsstromdichte, anschaulich als eine Menge an Teilchen dN beschrieben, welche in der Zeiteinheit dt durch eine Flächeneinheit A transportiert werden. Der Differentialquotient dc/dx beschreibt das Konzentrationsgefälle, welches in der Fläche A existiert. Einstein hat in seiner Arbeit den Diffusionskoeffizienten auf zwei verschiedene Arten beschrieben.

Bei der ersten Beschreibung geht er davon aus, dass ein Teilchen während der Diffusionszeit Δ eine lineare Verschiebung S erfährt. Dies ist durch einen waagerechten Zylinder mit dem Querschnitt A , der links und rechts dieses Querschnitts in Abschnitte der Länge S eingeteilt ist (siehe Abbildung 2.6) zu veranschaulichen.

Dabei ergibt sich ein Konzentrationsgradient indem in der linken Zylinderhälfte mehr Moleküle grau markiert als in der rechten Hälfte. Die Abbildung 2.6 zeigt also eine Modellvorstellung, mit deren Hilfe ein Konzentrationsgefälle erzeugt werden kann, welches

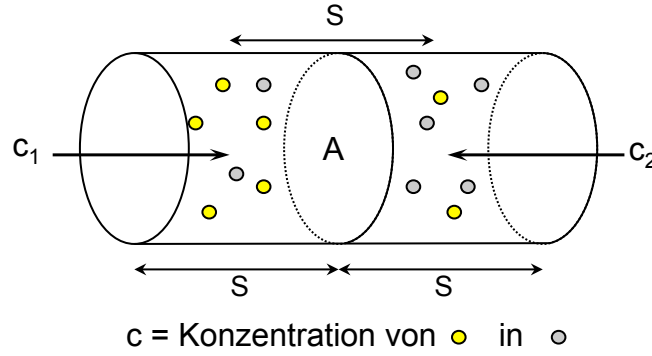


Abbildung 2.6: Modell der linearen Verschiebung nach *Einstein*: Die gelbe Markierung kennzeichnet chemisch gleiche Moleküle.

durch das erste Ficksche Gesetz charakterisiert wird. Der verwendete Diffusionskoeffizient D dient nur zur Beschreibung der Selbstdiffusion. Die Konzentrationen an gelb markierten Molekülen werden in den beiden Abschnitten mit c_1 (links) und c_2 (rechts) bezeichnet. Weiterhin wird angenommen, dass $c_1 > c_2$ ist. Die mittlere Verschiebungsgeschwindigkeit der Moleküle beträgt S/Δ . Die Moleküle können sich in den jeweiligen Abschnitten mit gleicher Wahrscheinlichkeit nach links oder rechts bewegen. Mit $1/2 \cdot A \cdot c_1 \cdot (S/\Delta)$ erhalten wir eine Formel für die Anzahl an Teilchen pro Zeitintervall Δ , die vom linken Abschnitt zum rechten Abschnitt durch die Fläche A treten. Analog gilt $1/2 \cdot A \cdot c_2 \cdot (S/\Delta)$ für die umgekehrte Richtung. Im Zeitintervall dt wandern damit dN Teilchen von links nach rechts gemäß der Gleichung:

$$\frac{dN}{dt} = \frac{1}{2} \cdot \frac{A \cdot S \cdot (c_1 - c_2)}{\Delta} \quad (2.15)$$

Eine weitere Möglichkeit, das Konzentrationsgefälle in eine mathematische Form zu bringen, ist:

$$\frac{dc}{dx} = \frac{(c_2 - c_1)}{S} \quad (2.16)$$

Die Gleichungen 2.15 und 2.16 können nun in die Gleichung für das erste Ficksche Gesetz 2.14 eingesetzt werden:

$$\frac{1}{2} \cdot \frac{A \cdot S \cdot (c_1 - c_2)}{\Delta} = -D \cdot A \cdot \frac{(c_2 - c_1)}{S} \quad (2.17)$$

Wir können die Ficksche Gleichung nur einsetzen, wenn der Diffusionskoeffizient D keine Transportgröße ist, was durch die Definitionen für Abbildung 2.6 erreicht wurde. Genau genommen liegt hier eine „spontane Teilchenverschiebung“ vor, die durch thermische Bewegung verursacht wird, und kein Stofftransport aufgrund eines Konzentrationsgefälles. Nur bei kleinen Konzentrationen der suspendierten Teilchen im Medium sind die Diffusionskoeffizienten für den Transport und die Selbstdiffusion gleich, da dann Wechselwirkungen zwischen den Teilchen ausgeschlossen werden können. In der Praxis wird

durch eine entsprechend hohe Verdünnung der Teilchen im Medium erreicht, dass Wechselwirkungen zwischen den Teilchen vernachlässigt werden können. Wird Gleichung 2.17 nach D aufgelöst, ergibt sich Gleichung 2.18,

$$D = \frac{S^2}{2 \cdot \Delta} \quad (2.18)$$

welche auch als Diffusionsgesetz von *Einstein* und *Smoluchowski* bezeichnet wird. Wird zudem die statistische Verteilung von S berücksichtigt, so muss S^2 durch das mittlere Verschiebungsquadrat $\overline{S^2}$ ersetzt werden.

Einstein hat in der zweiten Darstellung des Diffusionskoeffizienten D einen kinetisch begründeten Ansatz verwendet. Hierbei ist v die Geschwindigkeit, mit der die Teilchen pro Volumeneinheit c durch die Fläche A diffundieren, wie in Abbildung 2.6 dargestellt.

$$D = \frac{dN}{dt} = v \cdot c \cdot A \quad (2.19)$$

Für ein bewegtes Teilchen der Masse m kann folgendes Kräftegleichgewicht aufgestellt werden:

$$m \cdot \left(\frac{dv}{dt} \right) = F_{\text{Teilchen}} - \Re \cdot v \quad (2.20)$$

Als treibende Kräfte treten F_{Teilchen} und der Widerstandsfaktor \Re auf. Bei einer gleichförmigen Geschwindigkeit ist dv/dt gleich null, und die Geschwindigkeit v der Teilchen ist gegeben durch:

$$v = \frac{F_{\text{Teilchen}}}{\Re} \quad (2.21)$$

Diese Gleichung für v setzen wir nun in 2.22 ein:

$$\frac{dN}{dt} = \frac{F_{\text{Teilchen}} \cdot c \cdot A}{\Re} \quad (2.22)$$

Abbildung 2.7 erklärt die treibende Kraft F_{Teilchen} . Die Darstellung eines Zylinders erweist sich auch hier als hilfreich. Bei der Höhe x herrscht die Konzentration c und auf der Höhe $x + dx$ die Konzentration $c + dc$. Die Werte x und $x + dx$ begrenzen einen Abschnitt im Zylinder mit je einer Grundfläche A . Die verschiedenen Konzentrationen bewirken unterschiedliche Drücke der beiden Flächen.

Bei x herrscht der Druck $p = R \cdot T \cdot c$ mit der Kraft $F_x = A \cdot R \cdot T \cdot c$, beim Wert $x + dx$ herrscht der Druck $p = R \cdot T \cdot (c + dc)$ mit der Kraft $F_{x+dx} = A \cdot R \cdot T \cdot (c + dc)$. In Richtung des Ursprungs der x-Achse wirkt somit die resultierende Kraft $F = -A \cdot R \cdot T \cdot dc$, dabei ist die Anzahl der Teilchen im Zylinderabschnitt $c \cdot A \cdot dx$. Befindet sich 1 Mol Teilchen im Zylinderabschnitt, wirkt auf diese Teilchen eine Kraft von:

$$F_m = -\frac{A \cdot R \cdot T}{c \cdot A} \cdot \frac{dc}{dx} = -\frac{R \cdot T}{c} \cdot \frac{dc}{dx} \quad (2.23)$$

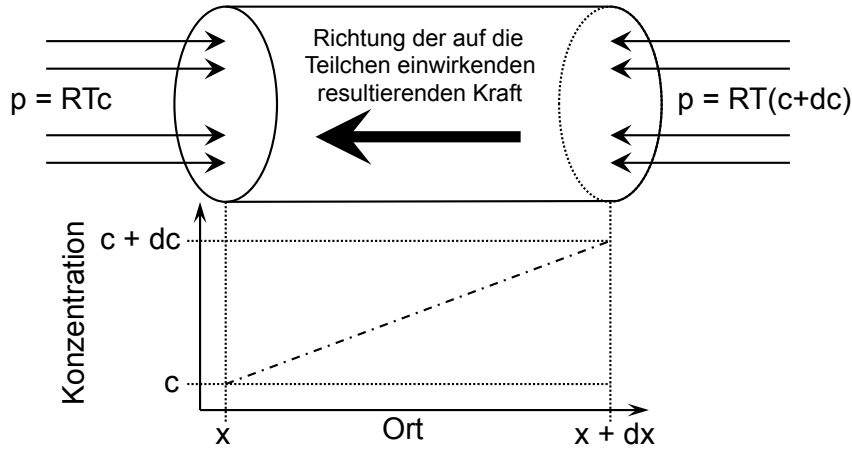


Abbildung 2.7: Darstellung der resultierenden Kraft $F_{Teilchen}$.

ein. Pro Teilchen beträgt die Kraft damit:

$$F_{Teilchen} = -\frac{R \cdot T}{c \cdot N_A} \cdot \frac{dc}{dx} \quad (2.24)$$

$F_{Teilchen}$ wird in Gleichung 2.25 eingesetzt und es gilt:

$$\frac{dN}{dt} = -\frac{R \cdot T}{N_A \cdot \Re} \quad (2.25)$$

Wird dieses Ergebnis mit dem ersten Fickschen Gesetz gleich gesetzt, ergibt sich:

$$D = -\frac{R \cdot T}{c \cdot N_A} \cdot \frac{dc}{dx} \cdot \frac{n \cdot A}{\Re} \quad (2.26)$$

In dieser Arbeit wird (mit einem Dunkelfeldmikroskop) die Bewegung von Kugeln mit einem hydrodynamischen Radius R_H in einem Medium mit der Viskosität η betrachtet. Dafür wurde von *Stokes* folgender Widerstandsfaktor bestimmt:

$$\Re = 6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot R_H \quad (2.27)$$

Gleichung 2.26 und Gleichung 2.27 bilden das Stokes-Einsteinsche-Diffusionsgesetz:

$$D = \frac{R \cdot T}{6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot N_A \cdot R_H} \quad (2.28)$$

Wird in Gleichung 2.28 der Diffusionskoeffizient entsprechend Gleichung 2.19 ausgetauscht und entsprechend Umgeformt, so ergibt dies wieder Gleichung 2.13, welche für die Messung von Bewegungen genutzt wird.

2.1.4 Transportdiffusion

Die Transportdiffusion ist eine scheinbar gerichtete Bewegung der Teilchen aufgrund äußerer Kräfte, die durch makroskopische Konzentrationsunterschiede entsteht. Das erste Ficksche Gesetz bildet die fundamentale Definition der Transportdiffusion:

$$J = -D_{Transport} \cdot \frac{dc}{dx} \quad (2.29)$$

Hier ist J die Diffusionsstromdichte, $D_{Transport}$ der Diffusionskoeffizient und c die Konzentration am Ort x . $D_{Transport}$ beschreibt, als teilchenspezifische Größe abhängig von der gegebenen Temperatur, den Einfluss auf den Stofftransport. Kleine agile Moleküle werden in größeren Mengen transportiert als größere unbeweglichere Moleküle. Das erste Ficksche Gesetz erklärt das Diffusionsverhalten im Konzentrationsgradienten. Die thermodynamische Kraft F , die den Vorgang antreibt, kann mit Hilfe der Änderung des chemischen Potentials μ erklärt werden:

$$F = - \left(\frac{\delta \mu}{\delta x} \right)_{p,T} \quad (2.30)$$

Beschrieben wird hier der Energie- und Entropiegehalt eines gelösten Teilchens in Abhängigkeit von seiner Aktivität a und der Temperatur T mit

$$\mu = \mu^0 + RT \cdot \ln(a) \quad (2.31)$$

Mit μ^0 wird ein Standardzustand (mit $a = 1$ mol/kg) als Bezugspunkt festgesetzt. Die Aktivität a ist eine Funktion vom Ort x , die der Konzentration c in Gleichung 2.1 entspricht. Die thermodynamische Kraft F wird durch das Bestreben des Systems nach maximaler Entropie, also der vollständigen Durchmischung und damit dem Ausgleich des Konzentrationsgradienten, erzeugt.

2.1.5 Gehinderte Diffusion

Nachdem nun ausführlich auf die Grundlagen der Diffusion eingegangen wurde, wird noch ein spezielles Thema, die gehinderte Diffusion, angesprochen. Abbildung 2.8 zeigt für verschiedene Diffusionszeiten Δ die Auswirkungen auf ein System in dem Barrieren (z. B. Kapselwände oder Phasengrenzen) eingefügt werden, in welchem zuvor die Moleküle ungehindert diffundieren konnten.

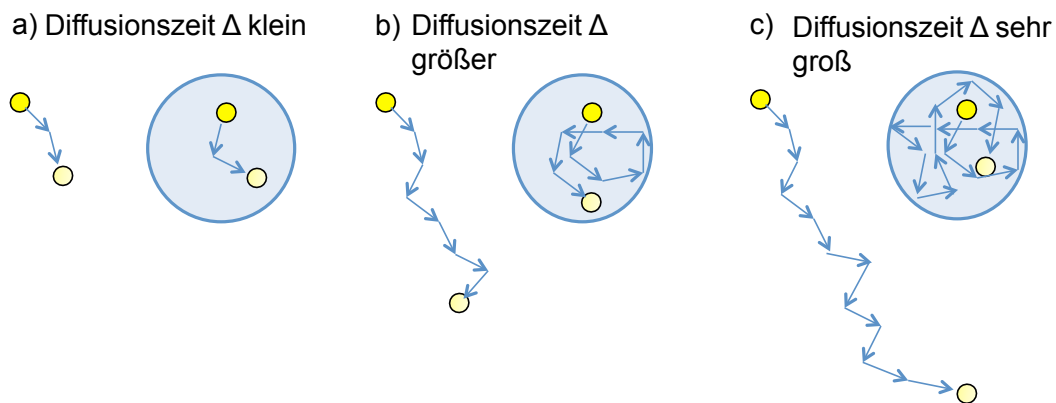


Abbildung 2.8: Vergleich zwischen freier Diffusion und gehinderter Diffusion bei verschiedenen Diffusionszeiten Δ a) kein Unterschied in der räumlichen Verschiebung zwischen freier und gehinderter Diffusion; b) und c) deutlicher Unterschied in der räumlichen Verschiebung zwischen freier und gehinderter Diffusion.

Die resultierende räumliche Verschiebung der eingekapselten Moleküle im Fall b und c ist für längere Diffusionszeiten Δ deutlich geringer. Durch die Kapselwand oder eine Phasengrenze verändert sich zwar nicht der Charakter der Beweglichkeit der Moleküle, also ihr Diffusionskoeffizient, jedoch wird die freie Diffusion der Moleküle durch die Barriere gestört.

Für die Wechselwirkungen zwischen Molekülen und einer Barriere können die drei folgenden Fälle unterschieden werden^[52]:

- Absorbierende Wände: Bei der Berührung der Wand werden die Moleküle gebunden, wodurch der Wert des Propagators in der Nähe der Wand stets verringert wird (siehe Abbildung 2.9 a).
- Reflektierende Wände: Die Moleküle stoßen an die Wand und bewegen sich zurück in den Raum. Dies führt zu einem erhöhten Wert des Propagators der Moleküle in der Nähe der Barrieren (siehe Abbildung 2.9 b und c).
- Poröse Wände: Die Moleküle stoßen gegen die Wand und ein gewisser Anteil passiert dabei die Wand. Der Rest der Moleküle wird an der Wand reflektiert. Poröse bzw. teilweise reflektierende Wände sind eine Zwischenstufe zwischen reflektierenden und absorbierenden Wänden, wobei bei einem gewissen Verhältnis zwischen reflektierten und durchgelassenen Teilchen die beobachtbare Verteilung einer Gaußverteilung entspricht.

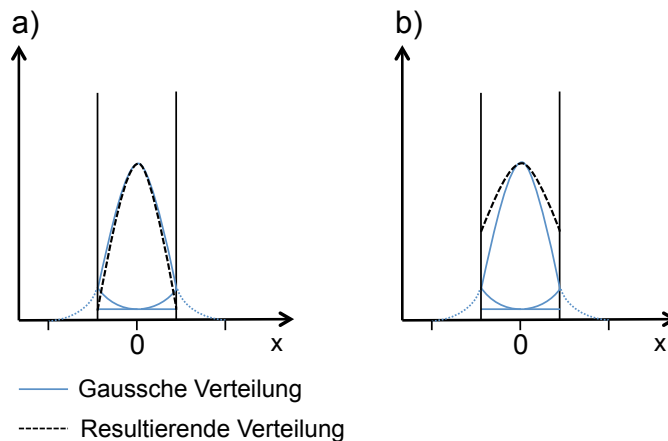


Abbildung 2.9: Modellpropagator der Teilchenbewegung mit zwei reflektierenden Wänden: a) Absorbierende Wände: Die resultierende Verteilung ergibt sich, wenn die nach innen gefalteten Ausläufer der Gaußkurve von dem Hauptteil der Kurve subtrahiert werden. b) Reflektierende Wänden: Die auslaufenden Enden der Gaußkurve addieren sich zum Hauptteil der Gaußkurve, was zu einer erhöhten resultierenden Kurve führt.^[53]

Es können zwei Extremfälle auftreten:

- Wenn der mittlere Weg der Moleküle während der Diffusionszeit Δ wesentlich kleiner ist als die Porengrößen bzw. die Größe der Vesikel/Nanopartikel (Kurzzeit-Diffusion), ist keine gehinderte Diffusion (siehe Abbildung 2.8 a) und Gleichung 2.31 ist gültig zu beobachten. Der messbare Diffusionskoeffizient D entspricht dann dem der freien Diffusion D_{frei} .
- Diffundieren die Moleküle über einen langen Zeitraum (Langzeit-Diffusion), ist der zurückgelegte Weg in dieser Zeit deutlich größer als der Größenmaßstab der Poren bzw. Nanokapseln, was bedeutet, dass die Moleküle viele Wandkontakte haben, der messbare Diffusionskoeffizient wird dadurch kleiner. Dies entspricht einer verlangsamten Bewegung der Teilchen (siehe Abbildung 2.8 b). In diesem Fall liegt nun ein apparenter Diffusionskoeffizient D_{app} vor, welcher durch den Radius der sphärischen Pore R_P und durch die Diffusionszeit Δ definiert wird^[52]:

$$D_{app} = \frac{R_P^2}{5 \cdot \Delta} \quad (2.32)$$

Bewegen sich die Moleküle in den Nanokapseln bei langen Diffusionszeiten mit der gleichen Beweglichkeit wie bei kurzen Zeiten können die Wechselwirkungen mit den Wänden den messbaren Diffusionskoeffizienten verändern. Für die kurzzeitige Diffusion ergeben sich dann die Diffusionskoeffizienten des freien Mediums. Im Übergangsbereich zur Langzeit-Diffusion wird der messbare Diffusionskoeffizient durch die Teilchenkontakte mit den durchlässigen Wänden verkleinert. Bei langen Diffusionszeiten werden die Wände so häufig durchtreten, dass der Diffusionskoeffizient einen Grenzwert annimmt. Das System scheint dann wie bei Kurzzeit-Diffusionen keine Porenwände zu besitzen und eine scheinbar freie, wenn auch deutlich verlangsamte Selbstdiffusion wird beobachtet.

2.2 Kernmagnetische Resonanz

2.2.1 Allgemeines

Der folgende Abschnitt befasst sich mit den Grundlagen der Kernresonanzspektroskopie (*nuclear magnetic resonance* (NMR) spectroscopy).

2.2.2 Kerne im Magnetfeld - Präzession und Zeeman-Niveaus

Atomkerne, deren Kernspin $I \neq 0$ ist, haben ein magnetisches Kernmoment. Diese Atomkerne haben einen Kern- bzw. Eigendrehimpuls \vec{P} . Dieser Drehimpuls ist gequantelt^[39,40,54–56]:

$$\vec{P} = \sqrt{I(I+1)} \cdot \hbar \quad (2.33)$$

Dabei entspricht h dem Planckschen Wirkungsquantum ($= 6,6256 \cdot 10^{-34} Js$; $\hbar = h/2\pi$) und I der Kernspinquantenzahl (Kernspin). Der Kernspin kann die Werte $I = 0, 1/2, 1, 3/2, 2 \dots 6$ annehmen. Mit dem Drehimpuls \vec{P} ist eine weitere vektorielle Größe, das magnetische Moment $\vec{\mu}$, verknüpft:

$$\vec{\mu} = \gamma \cdot \vec{P} \quad (2.34)$$

Die Proportionalitätskonstante γ wird als gyromagnetisches Verhältnis bezeichnet. Sie ist eine charakteristische Konstante und bestimmt die Nachweisempfindlichkeit der Kerne. Ist γ groß wird der entsprechende Kern als „empfindlich“ bezeichnet.

Aus der Kombination der Gleichungen 2.33 und 2.34 ergibt sich das magnetische Moment μ :

$$\mu = \gamma \cdot \sqrt{I(I+1)} \cdot \hbar \quad (2.35)$$

In Tabelle 2.1 sind einige Eigenschaften der Atomkerne, die in dieser Arbeit verwendet wurden, zusammengefasst. Werden Kerne einem statischen Magnetfeld B_0 ausgesetzt, orientiert sich die P_Z -Komponente des Drehimpulses \vec{P} so in Feldrichtung, dass sie ein ganz- oder halbzahliges Vielfaches von \hbar ist:

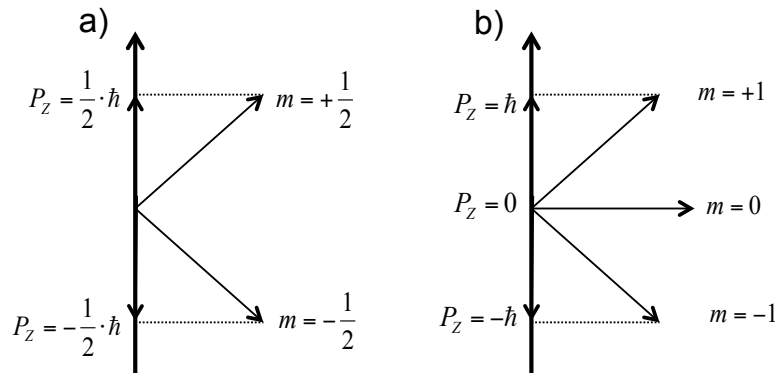
$$P_Z = m \cdot \hbar \quad (2.36)$$

Die magnetische Quantenzahl m kann Werte von $m = I, I-1, \dots, -I$ annehmen. Es gibt also $(2I+1)$ Werte für m . Dieses Verhalten der Kerne wird als Richtungsquantelung bezeichnet.

In Abbildung 2.10 ist die Richtungsquantelung beispielhaft für Kerne mit $I = 1/2$ und $I = 1$ dargestellt. Aus der Kombination der Gleichungen 2.34 und 2.36 ergeben sich die

Tabelle 2.1: Wichtige physikalische Eigenschaften einiger ausgewählten Kerne.^[39]

Kern-Isotop	Spin I	gyromagnetisches Verhältnis ^[57] [10 ⁷ rad T ⁻¹ s ⁻¹]	NMR-Frequenz ^[57] [MHZ]
¹ H	1/2	26,7522	100,00
¹³ C	1/2	6,7283	25,145
³¹ P	1/2	10,8394	40,4807
¹⁵ N	1/2	-2,7126	10,1368
¹⁷ O	5/2	-3,6281	13,5565


Abbildung 2.10: Richtungsquantelung des Drehimpulses \vec{P} im Magnetfeld. a) $I = 1/2$ (z.B. ¹H, ¹³C) und b) $I = 1$ (z.B. ²H, ¹⁴N).

Komponenten des magnetischen Moments in Feldrichtung z :

$$\mu_z = m \cdot \gamma \cdot \hbar \quad (2.37)$$

Die Kerne präzedieren wie Kreisel um die z -Achse, also in Richtung des Magnetfelds. Die Larmor-Frequenz ν_L ist dabei proportional zur magnetischen Flussdichte B_0 :

$$\nu_L = \left| \frac{\gamma}{2\pi} \right| \cdot B_0 \quad (2.38)$$

Im Vergleich zum klassischen Kreisel können die präzedierenden Kerne aufgrund ihrer Richtungsquantelung nur bestimmte Winkel einnehmen (z.B. Proton $I = 1/2$ ist der Winkel $54^\circ 44'$).

Die Energie eines magnetischen Dipols im Magnetfeld mit einer magnetischen Flussdichte B_0 wird durch folgende Gleichung beschrieben:

$$E = -\mu_z \cdot B_0 \quad (2.39)$$

Ein Kern mit $(2I + 1)$ Orientierungsmöglichkeiten hat dementsprechend $(2I + 1)$ Energiezustände (Kern-Zeeman-Niveaus). Mit Gleichung 2.36 folgt daraus:

$$E = -m \cdot \gamma \cdot \hbar \cdot B_0 \quad (2.40)$$

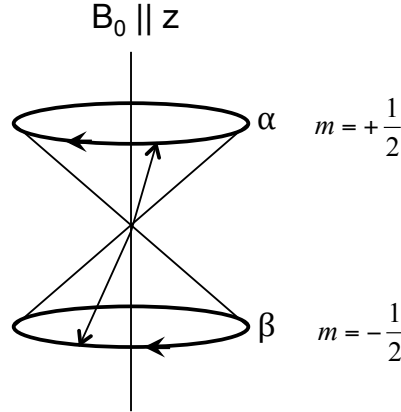


Abbildung 2.11: Doppelprezessionskegel für Kerne mit Kernspin $I = 1/2$; halber Öffnungswinkel $54^\circ 44'$.

Für Kerne mit $I = 1/2$ ergeben sich die beiden m -Werte $+1/2$ und $-1/2$ als Energiewerte. Für $m = +1/2$ steht μ_Z parallel zur Feldrichtung, dies entspricht der energetisch günstigeren Anordnung. Sie wird in der Quantenmechanik durch die Spinfunktion α beschrieben. Für $m = -1/2$ steht μ_Z antiparallel zur Feldrichtung, dieser Zustand ist energetisch ungünstiger und wird durch die Spinfunktion β beschrieben. Der Energieunterschied benachbarter Energieniveaus beträgt:

$$\Delta E = \gamma \cdot \hbar \cdot B_0 \quad (2.41)$$

Wird eine makroskopische Probe einem Magnetfeld ausgesetzt (siehe Abbildung 2.12) so verteilen sich im thermischen Gleichgewicht die Energiezustände gemäß der Boltzmann-Verteilung:

$$\frac{N_\beta}{N_\alpha} = e^{-\frac{\Delta E}{k_B T}} \approx 1 - \frac{\Delta E}{k_B T} = 1 - \frac{\gamma \hbar B_0}{k_B T} \quad (2.42)$$

Das energiereichere Niveau wird als N_α und das energieärmere Niveau mit N_β bezeichnet. Der Energieunterschied (ΔE) ist sehr klein im Vergleich zur Energie der Wärmebewegung ($k_B T$), weshalb die meisten Niveaus nahezu gleich besetzt sind. Im energieärmeren Zustand liegt nur ein Überschuss von etwa einem tausendstel Promille (ppm) vor. Dieser Überschuss erst ermöglicht die Beobachtung von Signalen.

2.2.3 Kernresonanz-Experimente

Im letzten Abschnitt wurde beschrieben was passiert, wenn Kerne einem Magnetfeld ausgesetzt werden. Die Summe aller z -Komponenten einer Probe ergeben die makroskopische Magnetisierung M_0 in Feldrichtung (siehe Abbildung 2.13 b), da N_α größer ist als N_β . Die makroskopische Magnetisierung M_0 wird zur Beschreibung der Impulsexpe-

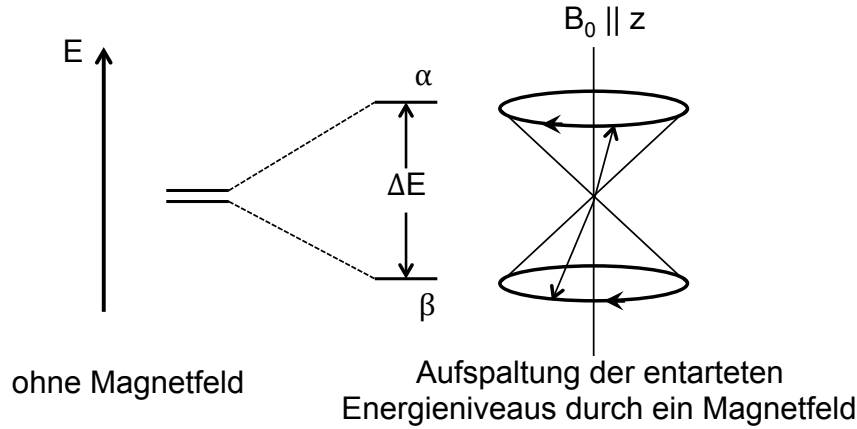


Abbildung 2.12: Zeeman-Aufspaltung von Kernen im Magnetfeld.

rimente benötigt.

Im Kernresonanz-Experiment werden mit einem zusätzlich eingestrahlten Radiofrequenz-Puls, dem Zusatzfeld B_1 , Übergänge zwischen verschiedenen Energieniveaus angeregt. Die Energie mit der Frequenz ν_1 wird dabei so gewählt, dass die Kerne angeregt werden:

$$\Delta E = h \cdot \nu_1 \quad (2.43)$$

Ein Übergang vom energiereichen Niveau auf ein energieärmeres Niveau entspricht dabei einer Energieemission, der Übergang vom energieärmeren zum energiereicheren Niveau ist eine Energieabsorption. Jeder dieser Übergänge, die die gleiche Wahrscheinlichkeit haben, entspricht einer Umkehr der Kernspin-Orientierung. Wie im vorherigen Abschnitt besprochen, überwiegt wegen des anfänglichen Besetzungsüberschusses im energieärmeren Zustand zunächst die Energieabsorption aus dem zusätzlich eingestrahlten Feld. Die Intensität des daraus resultierenden Signals ist proportional dem Besetzungsunterschied $N_\alpha - N_\beta$ und somit auch proportional der Konzentration (Gesamtanzahl der Spins in der Probe). Ist $N_\alpha = N_\beta$, so gleichen sich Emission und Absorption aus und es kann kein Signal detektiert werden („Sättigung“). Gleichung 2.41 und 2.43 ergeben die Resonanzbedingung:

$$\nu_L = \nu_1 = \left| \frac{\gamma}{2\pi} \right| \cdot B_0 \quad (2.44)$$

Übergänge erfolgen nur, wenn die Frequenz der eingestrahlten Welle ν_1 und die Larmorfrequenz ν_L übereinstimmen, die Resonanz kann also auf die klassische Deutung dieses Begriffs zurückgeführt werden.

Zum besseren Verständnis betrachten wir nun ein NMR Experiment genauer (Abbildung 2.13). Zur Detektion bzw. Akquisition der Larmorfrequenzen der Kernspins in einem Molekül wird das Boltzmann-Gleichgewicht im Magnetfeld B_0 gezielt gestört. Dazu wird

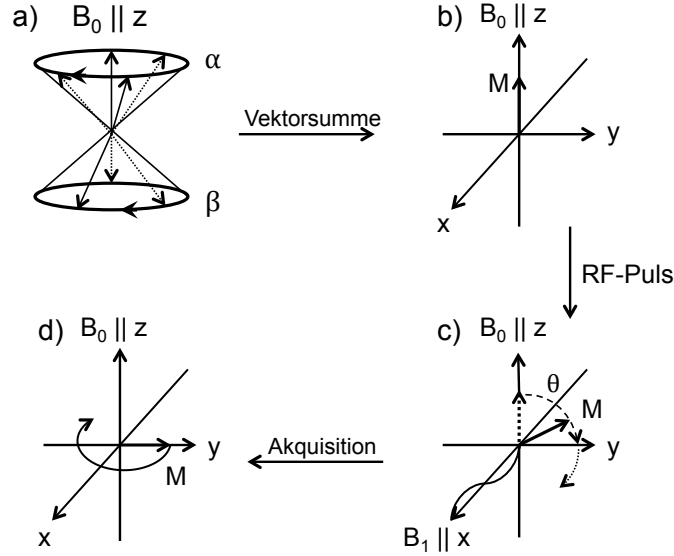


Abbildung 2.13: Darstellung der Wirkung des B_1 -Magnetfeldes: a) Besetzung der Spinzustände α und β im Gleichgewichtszustand. b) Vektorsumme der einzelnen Kernspins ergibt den Gesamtmagnetisierungsvektor M . c) Das eingestrahlte B_1 -Magnetfeld dreht den Vektor M mit dem Winkel Θ um die x-Achse. d) Rotation des Gesamtmagnetisierungsvektors M mit der Larmorfrequenz ω_0 um die z-Achse.

zum Beispiel in x -Richtung (also senkrecht zum B_0 -Feld ($B_0 \parallel z$)) ein Radio-Frequenz- (RF-) Feld B_1 gesendet, der die Kernspins zu den oben angesprochenen Übergängen zwischen dem α und β Energieniveau anregt (siehe Abbildung 2.13 a \rightarrow b). Dabei kommt es sowohl zu Emissionen als auch Absorptionen. Das anregende Magnetfeld B_1 ist dabei in Resonanz mit den Kernspins. Die Spins ändern im Resonanzfall spontan ihre Orientierung, wodurch der Besetzungsunterschied zwischen den Niveaus ebenfalls verändert wird. Die Stärke des RF-Feldes B_1 und die Zeitdauer τ_P , in der es eingestrahlt wird, ist entscheidend für die Stärke mit der der Besetzungsunterschied manipuliert wird. Der Besetzungsunterschied steht also in direktem Zusammenhang mit der messbaren Gesamtmagnetisierung. Diese Gesamtmagnetisierung bildet sich aus der Summe der Magnetisierungsvektoren der einzelnen Kernspins. Dieser Gesamtmagnetisierungsvektor M wird durch die Wechselwirkung mit dem RF-Magnetfeld B_1 um die x-Achse gedreht (siehe Abbildung 2.13 c). Der Winkel Θ dieser Drehung ist:

$$\Theta = \gamma \cdot B_1 \cdot \tau_P \quad (2.45)$$

Die Zeitdauer τ_P , in welcher das RF-Feld eingeschaltet ist, beträgt normalerweise nur wenige μs , weshalb hier auch von einem Radiofrequenz- (RF)-Puls gesprochen wird. Ein Winkel Θ von 180° invertiert die ursprüngliche Gleichgewichtsverteilung, so dass das energieärmere Niveau stärker besetzt wird. Ein 90° RF-Puls erzeugt eine Gleichverteilung auf beiden Energieniveaus, wobei der maximale Wert für die Magnetisierungskomponente in y -Richtung erreicht wird.

Mit dem Einschalten des B_1 -Magnetfeldes beginnt die Gesamtmagnetisierung bzw. die Quermagnetisierung ($M \perp B_0$) um die z -Achse zu rotieren (siehe Abbildung 2.13 d). Da der Vektor M die Summe der einzelnen Spinvektoren ist, rotieren die Kernspins mit ihren typischen Larmorfrequenzen um die z -Achse. Die Messung bzw. Akquisition der unterschiedlichen Larmorfrequenzen bzw. unterschiedlich rotierenden Kernspins erfolgt analog zur Einstrahlung des B_1 -Feldes ebenfalls in x -Richtung.

2.2.4 Relaxationsprozesse

Nach der Anregung durch den RF-Puls starten zwei Relaxationsprozesse, durch die das Spinsystem in seine ursprüngliche Gleichgewichtslage zurückgeführt wird. Die Einstellung der ursprünglichen Gleichgewichtsmagnetisierung in z -Richtung wird als longitudinale Relaxation (*Spin-Gitter-Relaxation*) und die Aufhebung der Kohärenz in der x/y -Ebene als transversale Relaxation (*Spin-Spin-Relaxation*) bezeichnet.

Die Relaxationszeiten sind wichtig um die NMR-Experimente effektiv durchzuführen. Werden Wartezeiten z.B. zu kurz gewählt, ist also die Relaxation noch nicht abgeschlossen, so werden schwächere Signale detektiert. Das System wird dann auch als partiell „gesättigt“ bezeichnet.

Spin-Gitter-Relaxation

Die Spin-Gitter-Relaxation (longitudinale Relaxation) (Abbildung 2.14) ist im Experiment nicht direkt beobachtbar, weil sie in z -Richtung stattfindet, aber nur in x -Richtung observiert wird. Es findet ein Energietransfer statt, bei dem Energie an die Umgebung (Moleküle) abgegeben wird.

Zur Gesamtrelation tragen verschiedene Mechanismen in unterschiedlichem Ausmaß bei:

- Dipol-Dipol-Wechselwirkungen (DD)
- Spin-Rotation-Wechselwirkungen (SR)
- skalare Kopplungen (SC)
- Anisotropie der chemischen Verschiebung (CSA)
- elektronische Wechselwirkungen (E)

Die Geschwindigkeit des Prozesses wird mit der T_1 -Zeit charakterisiert. Aus diesem Grund wird die longitudinale Relaxation auch als T_1 -Relaxation bezeichnet.

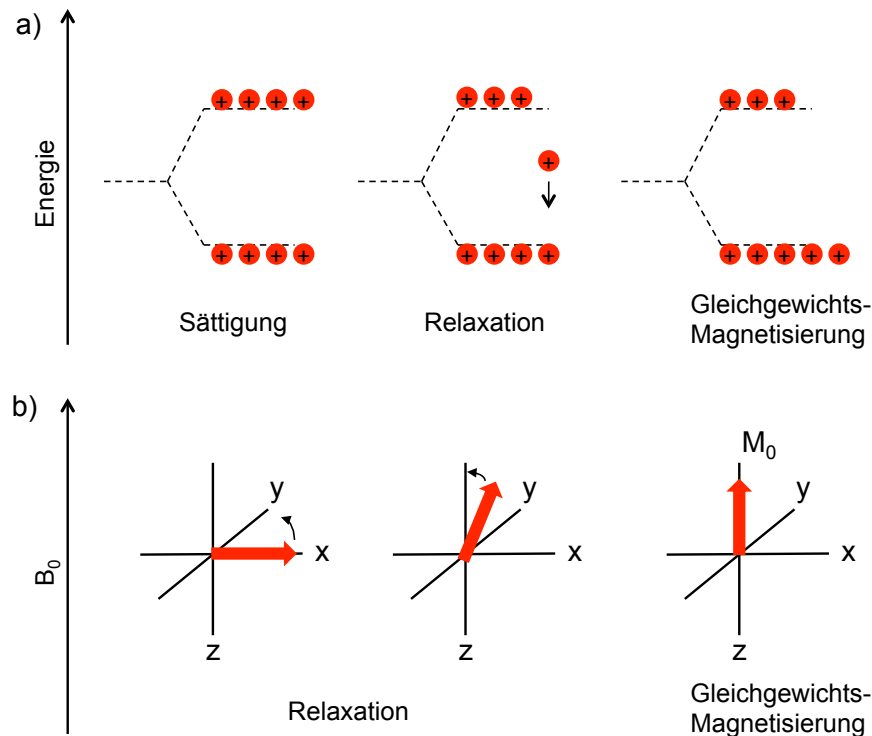


Abbildung 2.14: Schematische Darstellung der T_1 -Relaxation; a) Energieniveaudarstellung; b) Vektordarstellung.

Sie wird mathematisch durch die Bloch-Gleichung beschrieben:

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{M_z - M_0}{T_1} \quad (2.46)$$

Dieser Relaxationsprozess gehorcht einem Zeitgesetz erster Ordnung und der Wert $1/T_1$ kann als Geschwindigkeitskonstante aufgefasst werden.

Die T_1 -Relaxation ist in der Kernspinresonanz ein limitierender Faktor:

- Die T_1 -Relaxation bestimmt zum Einen die Zeit, die nach einem Anregungsvorgang gewartet werden muss, bis die Probe vor einer erneuten Anregung wieder hinreichend nah an ihren Gleichgewichtszustand herangekommen ist (übliche Wartezeiten sind hier etwa das Drei- bis Fünffache der longitudinalen Relaxationszeit).
- Sie bestimmt zum Anderen aber auch das maximale Zeitfenster, in dem Informationen in einem Kernspinsystem „hinterlegt“ werden können (z. B. Ortsinformation im Diffusionsexperiment). Das hat beispielsweise Konsequenzen bei der Untersuchung von Diffusions-Vorgängen (Diffusionszeit Δ).

Zusammenfassend kann die T_1 -Relaxation als der Prozess der Rückkehr der Kernspins aus einem angeregten Zustand zum thermischen Gleichgewicht unter Abgabe der bei der Anregung aufgenommenen Energie als Wärme beschrieben werden. Wird zwischen zwei NMR-Experimenten (scans) nicht die vollständige T_1 -Relaxation abgewartet, tritt im Verlauf des NMR-Experiments eine teilweise Gleichbesetzung der Zeeman-Niveaus (Abbildung 2.14 a, links) auf (teilweise „Sättigung des Kernspins“) und das entsprechende Signal kann im Spektrum nicht mit voller Intensität detektiert werden.

Die Methoden die zur Bestimmung der T_1 -Relaxation verwendet werden beruhen alle auf dem gleichen Messprinzip:

Die Gleichgewichts-Magnetisierung der Probe (M_0) wird um einem bestimmten Winkel ausgelenkt. Danach beginnt das System zu relaxieren. Nach bestimmten Wartezeiten (sog. Delays) wird die bereits neu gebildete Magnetisierung (M_z) gemessen und daraus dann T_1 bestimmt. In der Praxis werden zwei unterschiedliche Verfahren zur T_1 -Bestimmung verwendet, das *Inversion-Recovery-Experiment* und das *Saturation-Recovery-Experiment*.

Spin-Spin-Relaxation

Die Spin-Spin-Relaxation kann im Experiment direkt beobachtet werden. Sie ist im Gegensatz zu Spin-Gitter-Relaxation energieerhaltend. Zur leichteren Betrachtung dieses auch als T_2 -Relaxation bezeichneten Prozesses wird hier zunächst das rotierende Koordinatensystem als Hilfsmittel eingeführt.

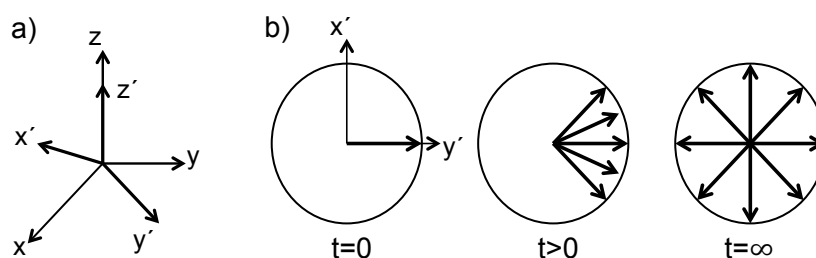


Abbildung 2.15: Funktionsweise des rotierenden Koordinatensystems:

- a) Labor-Koordinatensystem: x , y und z , - rotierendes Koordinatensystem: x' , y' und z' . b) Verlauf der Dephasierung der Kernspins im rotierenden Koordinatensystem (Aufsicht auf die z -Achse).

Nach einem 90° RF-Puls befindet sich die Gesamtmagnetisierung mit maximaler Amplitude in der x/y -Ebene. Anschließend präzidieren die Spins mit ihrer Larmorfrequenz

(erzwungen durch das äußere Magnetfeld B_0) um die z -Richtung. Das rotierende Koordinatensystem rotiert mit der Larmorfrequenz um die z -Achse des Laborsystems (siehe Abbildung 2.15 a). Dies macht die Betrachtung der T_2 -Relaxation einfacher, da die Spins bezüglich des neuen Koordinatensystems nicht mehr rotieren. Im Laufe der Zeit verlieren die Kernspins zunehmend ihre Synchronisation bzw. Kohärenz bei der Umrundung der z -Achse. Dies zeigt sich im rotierenden Koordinatensystem durch das Auffächern der einzelnen Spins (Abbildung 2.15 b). Die energieerhaltende Wechselwirkung des Spinsystems mit seiner Umgebung wird so wiedergegeben. Die Spin-Spin-Relaxation wird durch die Inhomogenitäten des Magnetfeldes und durch die dipolare Kopplung ausgelöst.

Die Inhomogenitäten werden z.B. durch Suszeptibilitätssprünge (z.B. durch Phasengrenzen in der Probe), die Nachbarschaft zu anderen Kernen oder durch paramagnetische Substanzen bewirkt. In der NMR-Spektroskopie von Flüssigkeiten stellen Inhomogenitäten den Hauptanteil der T_2 -Relaxation dar. Im Falle der Relaxation durch Feldinhomogenitäten findet keine Entropiezunahme statt. Mit dem Spin-Echo-NMR Experiments nach Hahn^[58] kann gezeigt werden, dass die Spindephasierung durch Inhomogenitäten rückgängig gemacht werden kann. Es handelt sich damit um keinen echten Relaxationsvorgang.

Ähnlich wie zur Beschreibung der Spin-Gitter-Relaxation wird auch bei der Spin-Spin-Relaxation ein Zeitwert zur Beschreibung verwendet. Er wird als Relaxationszeit T_2^* bezeichnet und setzt sich aus den beiden oben beschriebenen Relaxationsvorgängen zusammen:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2^{\text{entrop}}} + \frac{1}{T_2^{\text{inhomo}}} \quad (2.47)$$

mit

$$\frac{1}{T_2^{\text{inhomo}}} = \frac{\gamma \cdot \Delta B_0}{2} \quad (2.48)$$

Die Größe ΔB_0 wird zur Beschreibung der Feldinhomogenität verwendet.

2.2.5 Frequenzspektrum

Die Messung der Larmorfrequenzen liefert den Kurvenverlauf der Magnetisierung der Probe in Abhängigkeit von der Zeit. Die resultierende Magnetisierung in der x/y -Ebene, welche aufgrund der T_2^* -Relaxation langsam mit der Zeit abnimmt, wird in Form einer Signalzerfallskurve $I(t)$ (der free induction decay, FID) aufgenommen. Dieser FID enthält alle Informationen über die beteiligten Larmorfrequenzen der Kernspins. Zur Analyse wird die Fouriertransformation durchgeführt:

$$I(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} I(t) \cdot e^{-it\omega} dt \quad (2.49)$$

Die Transformation wandelt die Zeitdomäne $I(t)$ in die zugehörige Frequenzdomäne $I(\omega)$ um. Abbildung 2.16 zeigt exemplarisch einen FID und die nach der Fouriertransfor-

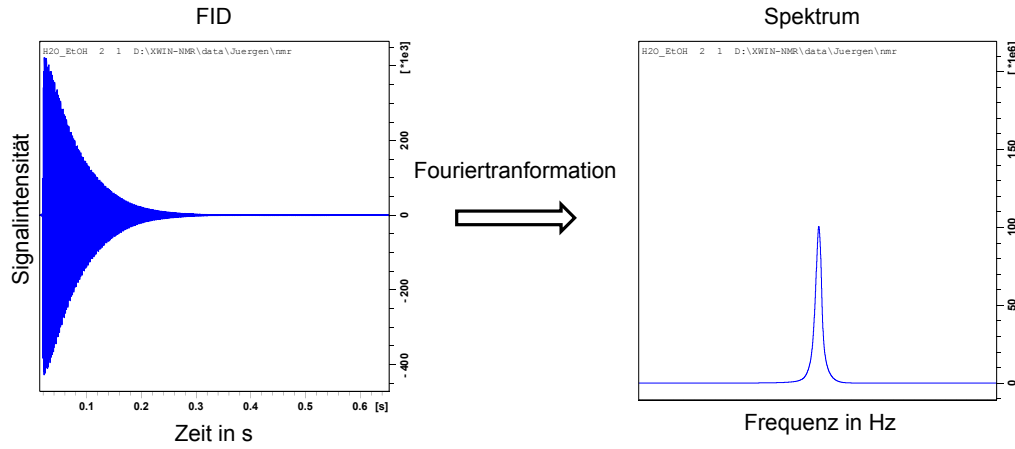


Abbildung 2.16: Darstellung eines FID und dessen fouriertransformierten Frequenzspektrums.

mation resultierende Frequenzenverteilung in Form einer Lorentzkurve. Diese ergibt sich, wenn nur eine einzelne Larmorfrequenz detektiert wurde. Die hier im FID auftretende Dämpfung der Kurve entsteht durch die T_2^* -Relaxation, also durch den Verlust an Magnetisierung in der x/y-Ebene. Die Halbwertsbreite der Lorentzkurve spiegelt dabei diese Dämpfung wider. Je stärker der Abfall ist, desto größer wird die Halbwertsbreite. So wie die T_2 -Zeit die Dämpfung des FID beschreibt, findet sie sich in der Halbwertsbreite $b_{1/2}$ dieser Kurve wieder:

$$b_{1/2} = \frac{2}{\pi \cdot T_2^*} \quad (2.50)$$

2.2.6 Chemische Verschiebung

Zur Bestimmung der chemischen Umgebung eines Kerns wird die chemische Verschiebung, δ_{Ch} [ppm] als geräteunabhängige Größe verwendet. Sie wird aus der Larmorfrequenz eines allgemein genutzten Standards ω_S (z.B. der Frequenz der Protonen von Tetramethylsilan (TMS)) und aus der gemessenen Larmorfrequenz ω_L des Kerns ω berechnet:

$$\delta_{Ch} = \frac{\omega - \omega_S}{\omega_S} \cdot 10^6 \text{ ppm} \quad (2.51)$$

Werte für δ_{Ch} sind in der einschlägigen NMR Literatur^[39,59] für NMR aktive Kerne aufgelistet.

Ursache der chemischen Verschiebung ist die magnetische Suszeptibilität, die die Magnetisierbarkeit der Elektronen in einem externen Magnetfeld angibt, die den jeweiligen Atomkern umgibt. Diese führt zu einer teilweisen Abschirmung des externen Magnetfeldes B_0 durch die Elektronen. Ist das Atom Teil eines Moleküls, wird die Elektronendich-

te und damit auch die Wirkung der Abschirmung durch die Nachbaratome beeinflusst. Dieser Abschirmeffekt ist umso schwächer, je elektronegativer die Nachbaratome sind. Anhand der chemischen Verschiebung lassen sich daher in einem NMR-Spektrum einzelne Substituenten oder funktionelle Gruppen identifizieren.^[60]

Abschätzen lässt sich die chemische Verschiebung einer Gruppe durch die „Shoolery-Regel“. ^[39] Die chemische Verschiebung ist auch vom verwendeten Lösungsmittel abhängig, besonders in polaren Lösungsmitteln oder konzentrierten Lösungen ergeben sich zum Teil starke Abweichungen.^[61] Werte für δ_{Ch} sind in der einschlägigen NMR Literatur^[39,59] für NMR aktive Kerne aufgelistet.

2.3 Gepulste Feldgradienten-NMR (PFG-NMR)

2.3.1 Allgemeines

Um Diffusionskoeffizienten bestimmen zu können werden Informationen zur Bewegung der Moleküle benötigt. Das hier vorgestellte Messprinzip des „Pulsed Field Gradient (PFG)“-Experiment erfasst räumliche Molekülverschiebungen in einer Probe während der ausgewählten Diffusionszeit Δ . Durch die Bewegung der Moleküle zwischen zwei Gradientenpulsen ergeben sich FID-Signalverluste, welche die Berechnung des Diffusionskoeffizienten ermöglichen. Zur Bestimmung der Molekülposition zu Beginn und am Ende der Diffusionszeit werden gepulste Feldgradienten eingesetzt (siehe Abbildungen 2.18 und 2.19).

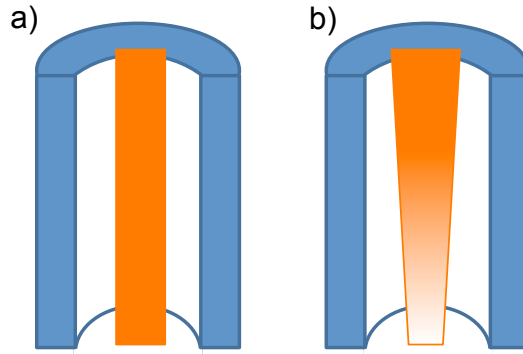


Abbildung 2.17: Schematische Darstellung des Magnetfeldes und der eingestrahelten RF-Pulse, bzw. des Gradientenpulses; a) Magnet und RF-Puls beim Standard-NMR Experiment, b) Magnet und eingestrahelter Feldgradient beim PFG-NMR Experiment.

Der gepulste Feldgradient erzeugt parallel zur z - bzw. B_0 -Achse kurzzeitig eine definierte Feldinhomogenität. Das Magnetfeld wird dabei parallel zu dieser Achse linear stärker bzw. schwächer, wobei g die Steigung bzw. die Gradientenstärke des Feldes ist (siehe Abbildungen 2.17 und 2.18). Die Kernspins erfahren je nach ihrer Position zur z -Achse ein unterschiedliches Magnetfeld $\Delta B(z)$. Dementsprechend variiert die Larmorfrequenz der Spins entlang der B_0 -Achse, dabei ist $\Delta B(z) = g \cdot z$ [39,40,53,62–64].

$$\omega(z) = -\gamma[B_0 + \Delta B_z] \quad (2.52)$$

Wirkt ein Feldgradient auf die Kernspins einer Probe, rotieren diese nicht mehr mit derselben Larmorfrequenz wie im B_0 -Feld, sondern mit einer Frequenz, die sich aus der ursprünglichen Larmorfrequenz addiert mit einem Anteil für die Feldinhomogenität zusammensetzt. Abbildung 2.18 zeigt die Wirkung des Feldgradienten auf die Phase der Spins. Wird der Gradient abgeschaltet, rotieren die Kerne wieder mit ihrer ursprünglichen

Larmorfrequenz. Die durch den Gradienten ausgelöste Frequenzänderung hat das Spinsystem jedoch verändert. Chemisch äquivalente Kernspins in Molekülen, welche sich an unterschiedlicher Position parallel zur z -Achse befinden, rotieren nun nicht mehr gebündelt, sondern aufgefächert (dephasiert) in der x/y -Ebene. Die Größe δ beschreibt die

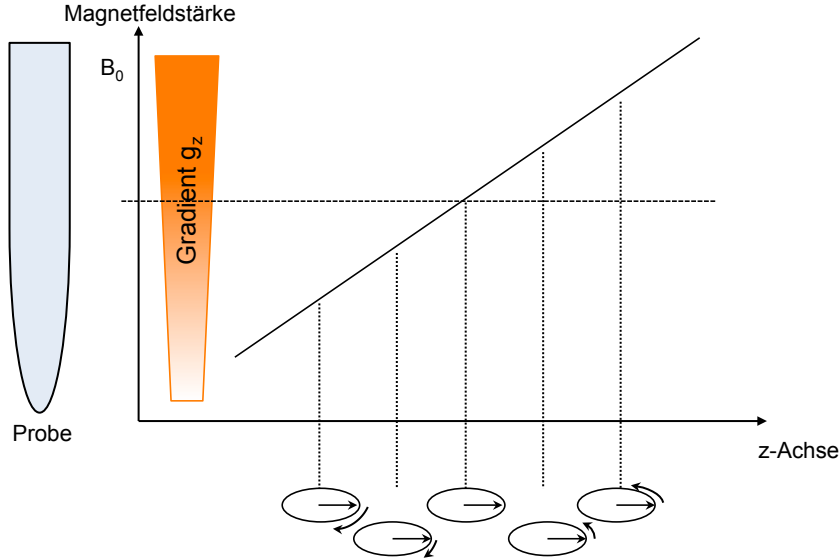


Abbildung 2.18: Wirkung des Feldgradienten auf die Phase der Kernspins: Durch die Zu- bzw. Abnahme der Magnetfeldstärke steigt bzw. sinkt die Larmorfrequenz der Kernspins. Im rotierenden Koordinatensystem laufen die Kernspins in der x/y -Ebene auseinander (hier symbolisiert durch Pfeile)(nach ^[53]).

Zeitdauer, in welcher der Gradientenpuls auf die Kernspins wirkt. Der sich daraus ergebenden Phasenwinkel φ^i eines Kernspins i , der in der Zeit δ durch den Gradientenpuls erzeugt wird, berechnet sich mit $\omega_0 = \gamma \cdot B_0$ nach:

$$\varphi^i = \int_0^{\delta} (\omega^i(z) - \omega_0) dt \quad (2.53)$$

Nach Einsetzen von Gleichung 2.53 in Gleichung 2.52 und Integration ergibt sich:

$$\varphi^i = \gamma \cdot \delta \cdot g \cdot z^i \quad (2.54)$$

Der Phasenwinkel φ ist abhängig von der jeweiligen Spinposition parallel zur z -Achse und dem Produkt aus $\gamma \cdot \delta \cdot g$. Das Produkt kann als „Gradientenwirkung“ bezeichnet werden. Je nach z -Position oder Gradientenwirkung werden auch Phasenwinkel von über 360° erreicht. Zur Beobachtung von Bewegungen bzw. der Messung von Diffusionskoeffizienten wird im PFG-Experiment eine Serie von verschiedenen starken Gradientenpulsen verwendet. Anschließend werden die FID- bzw. Echointensitäten der Serie gemessen und ausgewertet.

Die Messung von Diffusionskoeffizienten kann über zwei verschiedene experimentelle Pulsprogramme erfolgen. Das Pulsed Field Gradient Spin Echo Experiment (PFG-SE) ermöglicht die Messung von sehr kurzen Diffusionszeiten im einstelligen Millisekundenbereich. Wenn die Kernspins der Moleküle kurze T_2 -Relaxationszeiten zeigen, ist diese Pulsfolge für die Messung größerer Diffusionszeiten ungeeignet und es wird das Pulsed Field Gradient Stimulated Echo Experiment (PFG-STE) angewendet, welches durch Verwenden von 90° RF-Pulsen den T_2 -Relaxationsmechanismus während der Diffusionszeit ausschaltet. Im folgenden Abschnitt wird dieses Experiment genauer beschrieben.

2.3.2 Pulsed Field Gradient Stimulated Echo Experiment (PFG-STE)

Die PFG-STE Pulsfolge verhindert die T_2 -Relaxation während der Diffusionszeit durch die Verwendung zweier 90° RF-Pulse (siehe Abbildung 2.19), von denen einer kurz nach dem ersten und der andere kurz vor dem zweiten Gradientenpuls gesetzt wird. *Hahn* nannte das entstehende Echo „stimuliertes Echo“^[58].

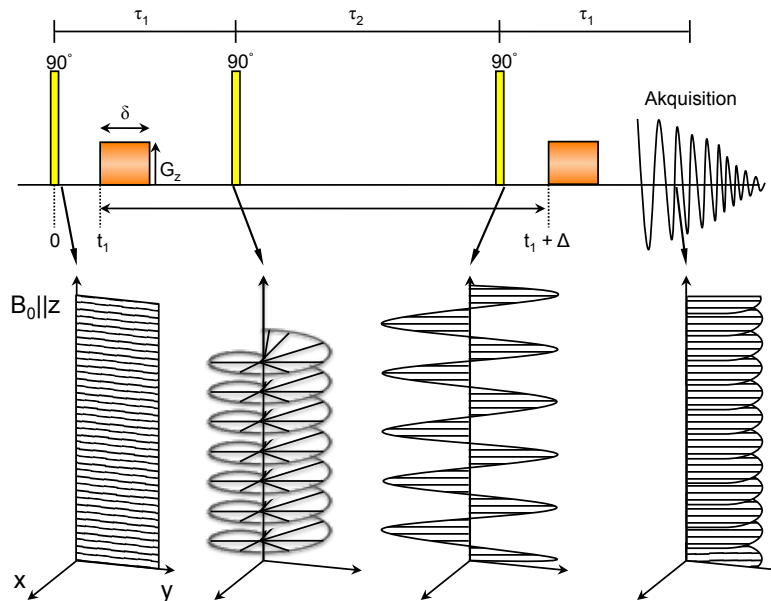


Abbildung 2.19: Schematische Darstellung der Pulsfolge eines PFG-STE-Experimentes und seiner Wirkung auf ein Spinsystem mit Diffusion.^[65]

In der PFG-STE Pulsfolge erfolgt zuerst ein 90° RF-Puls, der alle Kernspins im System in die x/y-Ebene dreht (siehe Abbildung 2.19, links unten). Anschließend dephasiert der erste Gradientenpuls die Kernspins je nach ihrer Position parallel zur z-Achse. Dabei werden die Spinvektoren helikal angeordnet.

Der zweite 90° RF-Puls dreht die Kernspins zurück um die x -Achse und besitzt damit die entgegengesetzte Wirkung des ersten Pulses. In Abbildung 2.20 wird gezeigt, wie dieser Puls die Kernspins aus der x/y -Ebene in die x/z -Ebene kippt. Im Prinzip wird die x/y -Ebene durch den 90° RF-Puls auf die x/z -Ebene projiziert (Abbildung 2.20, a \rightarrow b). Anschließend werden in der Zeit bis zum nächsten 90° RF-Puls die x - und y -Komponenten jedes Kernspinvektors durch T_2 -Relaxation abgebaut (Abbildung 2.20, b \rightarrow c). Es erfolgt kaum ein Magnetisierungsverlust in z -Richtung, da der dazugehörige T_1 -Relaxationsprozess für einen signifikanten Magnetisierungsabbau meistens zu lange dauert ($T_1 \gg \Delta$). Vor dem nächsten RF-Puls verbleiben nur noch die Magnetisierungsanteile auf der z -Achse.

Im Endeffekt hat dieser Vorgang bei jenen Kernspins, die den Phasenwinkel 0° besaßen, die maximale Ausrichtung in $+z$ -Richtung belassen, bei Spins mit einem Winkel von z.B. 45° den Vektor deutlich verkürzt und bei Spins mit 180° Phasenwinkel eine maximale Ausrichtung in Richtung der $-z$ -Achse bewirkt (Abbildung 2.20 c). Der gesamte Vorgang vom zweiten bis zum dritten 90° RF-Puls kann als eine Ortskodierungstransformation von einer Phasen- in eine Vektorlängeninformation bezeichnet werden.

Die Transformation wird ebenfalls deutlich, wenn der dritte 90° RF-Puls die Kernspins

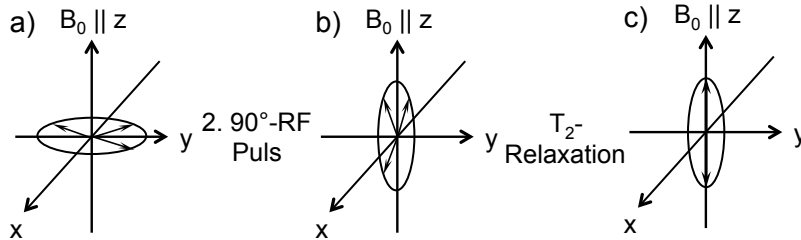


Abbildung 2.20: Darstellung der Wirkung des zweiten 90° RF-Pulses und der anschließenden Relaxation auf die Kernspins; b) Wirkung auf ein Spinsystem nach dem 2. Gradientenpuls; c) T_2 -Relaxation. ^[53,65]

zurück in die x/y -Ebene dreht. Bei dieser Drehung werden die verbliebenen Spinvektoren aus der z -Achse vollständig auf die y -Achse gedreht (siehe auch Abbildung 2.19, zweites Bild von rechts), die Komponenten in x - und z -Richtung sind nicht mehr vorhanden. Somit liegen die Kernspins nach diesem dritten RF-Puls in der y/z -Ebene gestaffelt als sinoide Kurve vor, die die Ortsinformation des ersten Gradientenpulses in ihrer Amplitude enthält. Abschließend dephasiert der zweite Gradientenpuls die Kernspins je nach ihrer Position parallel zur z -Achse. Da im Schaubild 2.19 eine Bewegung der Kernspins ausgeschlossen wurde, werden alle Spinvektoren wieder in Richtung der $+y$ -Achse zurückgedreht. Der Verlust an x - und y -Komponenten nach dem zweiten RF-Puls zeigt sich jetzt darin, dass nicht alle Kernspins wieder in der y -Achse gebündelt werden (siehe Abbildung 2.19, rechtes Bild). In der Pulsfolge wird zusätzlich noch ein Spoiler-Gradientenpuls

eingesetzt, der die Auslöschung von x - und y -Komponenten der Spinvektoren, falls die T_2 -Relaxation keine vollständige Eliminierung während der Diffusionszeit erreichen kann, unterstützt. Die Wirkung von Diffusionsbewegungen in einem PFG-Experiment soll in Abbildung 2.21 an einem System unbewegter Kernspins im Vergleich zu einem System mit diffundierenden Spins verglichen werden. Zur Vereinfachung wird hier der Verlust an x - und y -Komponenten während des PFG-STE Experiments nicht berücksichtigt sondern nur der Anteil der z -Komponente.

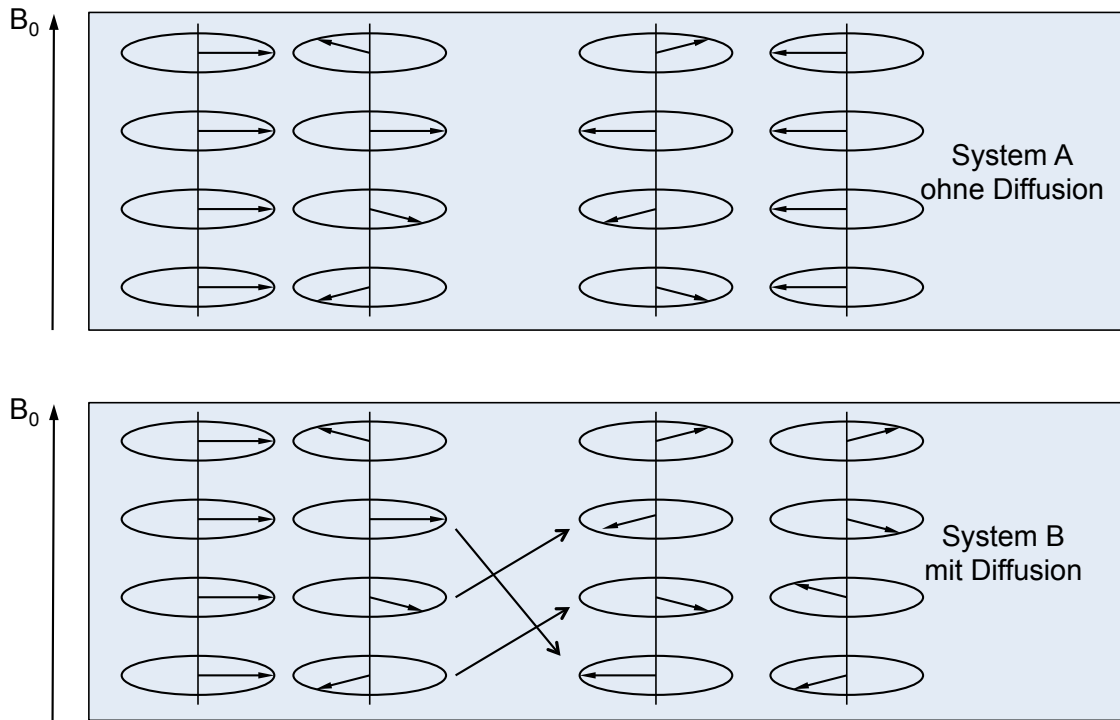


Abbildung 2.21: Beschreibung von Diffusion im PFG-Experiment: System a: Stationäre Kernspins, System b: Diffundierende Kernspins.

In beiden beschriebenen Systemen in Abbildung 2.21 erzeugt zunächst der erste Gradientenpuls die Ortskodierung. Folgt nun in System a der zweite Gradientenpuls, so werden die Spins auf der negativen Seite der y -Achse gebündelt. Demnach hat der zweite Gradientenpuls nach dem Spiegelpuls die umgekehrte Wirkung des ersten Gradientenpulses. In System b findet dagegen zwischen den beiden Gradientenpulsen eine Diffusionsbewegung der Spins statt. Anhand der Bezifferung in der Abbildung sind ihre Wege nachzuvollziehen. Der abschließende Gradient vermag nun nicht mehr die Phasen der Spins so zu verändern, dass alle wieder auf die y -Achse gebündelt werden. Je weiter sie sich im Verlauf der Diffusion bewegt haben, desto größer ist die zurückbleibende Phasendifferenz zwischen den Spins. Zur Berechnung des Winkels dieser Phasendifferenz wird Gleichung 2.54 in Gleichung 2.53 eingesetzt und über die Orte $z_{(1)}$ (Startposition) und z_2 (Endpo-

sition) integriert und mit $\Delta z^{(i)} = z_2^{(i)} - z_1^{(i)}$ ergibt sich:

$$\varphi^{(i)} = \gamma \cdot \delta \cdot g \cdot z_2^{(i)} - \gamma \cdot \delta \cdot g \cdot z_1^{(i)} = \gamma \cdot \delta \cdot g \cdot \Delta z^{(i)} \quad (2.55)$$

Es ist zu erkennen, dass mit einer stärkeren Gradientenwirkung $\gamma \cdot \delta \cdot g$ eine höhere Ortsauflösung erreicht wird, weil der Phasenwinkel immer empfindlicher gegenüber der Ortsverschiebung Δz wird. Jede Vergrößerung des Phasenwinkels bedeutet eine weitere Abnahme der Echointensität des FIDs. Auf diese Weise können Diffusionsbewegungen mit Hilfe der PFG-Technik beobachtet werden.

2.3.3 Freie und gehinderte Diffusion im PFG Experiment

Freie Diffusion

Zur Bestimmung von Diffusionskoeffizienten werden eine Reihe von PFG-Experimenten mit linear ansteigender Gradientenstärke durchgeführt. Eigentlich würden auch zwei Experimente, eines mit und eines ohne Gradient ausreichen, um den Diffusionskoeffizienten einer freien Diffusion zu bestimmen. Jedoch erhöht die Messung mit einer Gradientenserie die Genauigkeit des gemessenen Koeffizienten. Die Herleitung der Auswertgleichung des Echosignalzerfalls einer Gradientenserie kann auf unterschiedliche Weisen erfolgen.^[56,66,67] In dieser Arbeit wird eine kurze Form der Herleitung dargestellt.^[52] Im Experiment wird die Magnetisierung in x -Richtung gemessen. Die Magnetisierung M_x setzt sich dabei aus der Summe der Magnetisierungen der Einzelspins $M_x^{(i)}$ zusammen:

$$M_x = \sum_i M_x^i \propto \sum_i \cos(\varphi^i) \quad (2.56)$$

Die Magnetisierung M_x ist proportional zur Projektion des rotierenden Phasenwinkels $\phi^{(i)}$ auf die x -Achse. Zur Berechnung der Abnahme der Echointensität in Abhängigkeit von der Brownschen Bewegung der Kernspins (und der damit verbundenen Dephasierung in der x/y -Ebene) müssen wir zwei weitere Größen einführen. $p_{(z_1)} dz_1$ beschreibt die Wahrscheinlichkeit eines Moleküls zu Beginn des Experiments eine Position zwischen den Koordinaten z_1 und $z_1 + dz_1$ einzunehmen. Nach der Diffusionszeit Δ ist dasselbe Molekül an einem Ort zwischen z_2 und $z_2 + dz_2$ mit der Wahrscheinlichkeit $P(z_2, z_1, \Delta) dz_2$ zu finden. Die Echointensität Ψ als Funktion der Gradientenwirkung $\gamma \cdot \delta \cdot g$ und der Diffusionszeit Δ ist somit durch eine Wahrscheinlichkeitsrechnung zu ermitteln:

$$\Psi(\Delta, \delta \cdot g) = \frac{M_x}{M_0} = \int \int \cos[\gamma \delta g (z_2 - z_1)] \cdot p(z_1) \cdot P(z_2, z_1, \Delta) dz_1 dz_2 \quad (2.57)$$

M_0 bezeichnet die maximale Magnetisierung, die im PFG-STE Experiment nach dem ersten 90°-Puls im FID beobachtet (siehe Abbildung 2.19). Für eine Selbstdiffusion in einer homogenen und unbegrenzten Umgebung ist $p_{(z_1)}$ konstant. Der Faktor $P(z_2, z_1,$

Δ) wird auch als Propagator bezeichnet, der die Ausbreitungswahrscheinlichkeit eines Spins vom Ursprungsort aus beschreibt. Wie in Kapitel 2.2 beschrieben, folgt diese Ausbreitung statistischen Gesetzen und kann für eine freie Diffusion durch eine Gaußkurve beschrieben werden. Ähnlich zur Herleitung der Gaußkurve im Kapitel 2.2, lässt sich auch eine analoge Gleichung unter Einbeziehung des Diffusionskoeffizienten herleiten (siehe Gleichung 2.15):

$$P(z_2, z_1, \Delta) = \frac{1}{\sqrt{4\pi D\Delta}} e^{-\frac{(z_2 - z_1)^2}{4D\Delta}} \quad (2.58)$$

Nun sind alle Faktoren in Gleichung 2.55 ausreichend beschrieben. Die Integration liefert:

$$\Psi(\Delta, \delta \cdot g) = \frac{M_x}{M_0} = e^{-\gamma^2 \delta^2 g^2 D \Delta} \quad (2.59)$$

Diese Gleichung beschreibt den Verlauf der Echointensität als exponentiellen Zerfall. Sie ist nur gültig für die Bedingung, dass $\Delta \gg \delta$ ist, was auch als *short gradient pulse limit* (SGP limit) bezeichnet wird. Für den Fall, dass $\Delta \geq \delta$ ist, gilt:

$$\Psi(\Delta, \delta \cdot g) = \frac{M_x}{M_0} = e^{-\gamma^2 \delta^2 g^2 D \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right)} \quad (2.60)$$

Der Korrekturwert $\delta/3$ repräsentiert die Bewegung der Moleküle während des Gradienten. Während des PFG-STE Experiments treten auch Relaxationen im Spinsystem auf, welche den Echozerfall verstärken. Die T_2^* -Relaxation findet in der Zeit zwischen dem ersten und dem zweiten und nach dem letzten 90° RF-Puls für jeweils einen Zeitraum von τ_2 auf. Messbar ist allerdings nur die T_2^{entrop} , weil der Anteil T_2^{inhom} durch das Pulsexperiment herausgefiltert wird.^[39] Durch die zwischenzeitliche Orientierung der Kernspins zwischen dem zweiten und dritten 90° RF-Puls parallel zur z-Achse tritt außerdem noch die T_1 -Relaxation auf, hier für einen Zeitraum τ_1 beschrieben. Gleichung 2.59 wird aus diesem Grund mit zwei Termen für die Relaxationsarten ergänzt^[39,64,68]:

$$\Psi(\Delta, \delta \cdot g) = \frac{M_\perp}{M_0} = e^{-\frac{2\tau_2}{T_2^{entrop}} - \frac{\tau_1}{T_1} - \gamma^2 \delta^2 g^2 D \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right)} \quad (2.61)$$

Zu einem Zeitpunkt t_2 nach dem letzten RF-Puls kann in beiden Experimenten das Maximum des Echo-FIDs beobachtet werden. Zur Auswertung eines Diffusionskoeffizienten sind mindestens zwei Messungen nötig, um den M_0 -Wert und einen M_x -Wert zu ermitteln. Werden mehrere M_x -Werte gemessen, so kann eine Kurvenanpassung zwischen Messwerten und Auswertgleichung (2.60 bzw. 2.61) erfolgen, die zur einer genaueren Anpassung und zu vertrauenswürdigen Ergebnissen führt.

Gehinderte Diffusion

Seit den frühen 80'er Jahren wird die PFG-NMR zum Beispiel zur Bestimmung von Porengrößen verwendet oder angewandt um strukturelle Informationen in Gelen zu erhalten.^[69] Dabei wurden meist die Diffusion von beweglichen Molekülen wie Wasser in Wasser-in-Öl Emulsionen (Margarine^[70], Käse^[71]) oder auch die Wasserdiffusion in den Systemen Wasser/Parafinöl^[72] und Wasser/Xylol^[73] untersucht. Die Diffusion von den Alkanen n-Hexan und n-Oktan wurde in Öl-in-Wasser Emulsionen untersucht.^[72,74] Ergebnisse dieser Studien zeigen dabei Wasser bzw. Öl in sphärischen Poren mit Durchmessern von 0,8 bis 100 μm .

In dieser Arbeit wird die PFG-NMR zur Charakterisierung von Nanopartikeln und Mikroemulsionen verwendet. Wichtige Vorarbeiten waren dabei Arbeiten zur Permeation und Diffusion in Vesikeln.^[75–77] Zur Auswertung der gehinderten Diffusion werden drei wesentliche Methoden im folgenden näher erläutert:

- Anpassung an theoretische Gleichungen für Signalzerfälle bei Bewegung in räumlich begrenzten Umgebungen.
- Q-space imaging: Umwandeln der experimentellen Daten in den „Q-Space“.
- Computersimulation der Signalzerfälle bei gehinderter Bewegung.

Die ersten theoretischen Ansätze zur Diffusion von Molekülen in sphärischen Körpern machten *Murday, Cotts* und *Neuman*.^[78] Ihre Theorie wird auch als die Methode der *Phase-Distribution approximation (GPD)* bezeichnet. Die Herleitung beginnt mit der Idee, dass die Phasen von Kernspins akkumuliert werden. Für einen Kernspin i ist dabei die Phase $\phi^{(i)}$ nach der Pulsfolge (siehe Abbildung 2.19) in der x/y-Ebene gegeben durch:

$$\varphi(\delta, g, \Delta) = \gamma \cdot g \cdot \left[\int_{t_1}^{t_1+\delta} z^{(i)}(t) dt - \int_{t_1+\Delta}^{t_1+\Delta+\delta} z^{(i)}(t) dt \right] \quad (2.62)$$

$z^{(i)}(t)$ ist hier der Phasenwert eines Kernspins, welcher je nach Position entlang der z -Achse durch den Gradienten erzeugt wird (siehe auch Abbildung 2.18). Die beiden Integrale erfassen jeweils die Bewegung des Kernspins während der Zeiten t_1 bis $t_1 + \delta$ und $t_1 + \Delta$ bis $t_1 + \Delta + \delta$, also die Bewegung der Kernspins während der Einwirkung des ersten und des zweiten Gradienten in der Zeit d . Durch die Differenzbildung wird zusätzlich die Bewegung des Spins während der Diffusionszeit Δ mit einbezogen. Ansonsten ist die Gleichung identisch mit Gleichung 2.54, bei der aber die Bewegung der Kernspins während der Einwirkung der Gradienten nicht berücksichtigt wird. Um nun die Echozerfallskurve zu ermitteln, wird Gleichung 2.61 um einen Term $P(\phi, \Delta)$ erweitert, der beschreibt wie wahrscheinlich es ist, dass ein Kernspin eine solche Phase ϕ nach

der Diffusionszeit Δ auch besitzen kann. Da die Phase hier von der Beweglichkeit des Teilchens abhängt, ist diese Funktion mit der Gaussverteilung identisch. Diese Verteilung belegt, dass weite Bewegungen bei einem random walk zunehmend unwahrscheinlich werden und kurze Distanzen am häufigsten auftreten. Die komplette Modifikation von Gleichung 2.61 führt so zu:

$$\Psi(\delta, g, \Delta) = \int_{-\infty}^{+\infty} P(\delta, \Delta) \cdot \cos(\varphi) d\varphi \quad (2.63)$$

Weiterhin wurde hier durch den Kosinus die Projektion der Phasen auf eine Achse durchgeführt und durch die Integration von $-\infty$ bis $+\infty$ über alle möglichen Phasen sämtliche Bewegungen erfasst. Die Annahme, dass die Verteilung aller Phasen der Gesetzmäßigkeit einer Gaußkurve unterliegt, gab der Theorie den Namen. Die Lösung führt zu 2.64:

$$\Psi(\delta, g, \Delta) = e^{-\frac{\overline{\varphi^2}}{2}} \quad (2.64)$$

ϕ ist das mittlere Quadrat der Phasen. Die weiteren Schritte, welche die sphärische Geometrie bei der Bewegung des Spins berücksichtigen, führen über das Verwenden von Besselfunktionen zum Ziel. Damit ergibt sich Gleichung 2.65:

$$\ln[\Psi(\delta, g, \Delta)] = -\frac{2\delta^2 g^2}{D} \sum_{m=1}^{\infty} \frac{\alpha_m^{-4}}{\alpha_m^2 R_P^2 - 2} \cdot \left[2\delta - \frac{2 + e^{-\alpha_m^2 D(\Delta-\delta)} - 2e^{-\alpha_m^2 D\delta} - 2e^{-\alpha_m^2 D\Delta} + 2e^{-\alpha_m^2 D(\Delta+\delta)}}{\alpha_m^2 D} \right] \quad (2.65)$$

α_m ist die m-te Wurzel der Besselfunktion:

$$\alpha_m \cdot R_P \cdot J'_{3/2} \cdot \left(\alpha_m R_P \right) - \frac{1}{2} \cdot J'_{3/2} \cdot (\alpha_m \cdot R_P) = 0 \quad (2.66)$$

und R_P der Radius der Pore. Die Lösung dieser Gleichung ist kompliziert. Da Gleichung 2.65 jedoch ein wichtiges Bindeglied auf dem Weg zur Lösung ist, wird sie an dieser Stelle genannt. Unter der Annahme das $D\Delta \setminus R^2 \leq 1$ und $D\delta \ll 1$ sind, lässt sich die Gleichung vereinfachen zu:

$$\Psi(\delta, g, \Delta) = e^{-\frac{1}{5} R_P^2 \cdot \gamma^2 \cdot \delta^2 \cdot g^2} \quad (2.67)$$

Gemäß den Annahmen beschreibt diese Gleichung exakt den Echozerfall für in kleine Tröpfchen eingesperrte Moleküle. Ein weiterer theoretischer Ansatz zur Interpretation von Echozerfallskurven von Molekülbewegungen in sphärisch gehinderten Umgebungen wird mit der Theorie des *short gradient pulse limit* (SGP limit) beschrieben.^[79–81] Die Herleitung der Auswertgleichung beginnt mit der wichtigen Annahme, dass im Experiment die Gradientendauer δ wesentlich kleiner als die Diffusionszeit Δ ist. Somit werden Molekülbewegungen in der Zeitspanne des anliegenden Gradientenfeldes gegenüber

den Bewegungen in der Zeit zwischen den beiden Gradienten vernachlässigt. Zu Beginn wird Gleichung 2.67 in ein Polarkoordinatensystem übersetzt und der cos-Term gemäß $\cos(a \cdot x) + i \sin(ax) = \exp(i \cdot a \cdot x)$ umgeformt:

$$\Psi(\delta, g, \Delta) = \int \int e^{i \cdot \gamma \cdot g \cdot \delta(r_0 - r)} \cdot \rho(r_0) \cdot P(r_0 | r, \Delta) dr dr_0 \quad (2.68)$$

$\rho(r_0)$ beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass sich ein Molekül zwischen den Positionen r_0 und $r_0 + dr_0$ befindet, $P(r | r, \Delta)$ die Wahrscheinlichkeit, dass das selbe Molekül nach einer Diffusionszeit von Δ zu einer Position zwischen r und $r + dr$ diffundiert ist. Der komplexe Exponentialterm berechnet die Phasenverschiebung zur Bewegung. Der Propagatorterm $P(r | r, \Delta)$ führt, wie schon zur Gleichung 2.67 erwähnt, die sphärische Geometrie in die Gleichung ein 2.69. Die Herleitung des Propagators ist aufwändig und kompliziert. In Gleichung 2.67 eingesetzt ergibt sich für lange Diffusionszeiten abschließend:

$$\Psi(\delta, g) = \frac{9 \cdot [\gamma \cdot \delta \cdot g \cdot R_P \cdot \cos(\gamma \cdot \delta \cdot g \cdot R_P) - \sin(\gamma \cdot \delta \cdot g \cdot R_P)]^2}{(\gamma \cdot \delta \cdot g \cdot R_P)^6} \quad (2.69)$$

Mit dieser Gleichung kann nun der Echozerfall in einer Pore mit dem Radius R_P berechnet und an die experimentellen Daten angepasst werden. Das Q-space imaging^[56,82], bietet gegenüber der Nutzung der theoretischen Gleichungen einen großen Vorteil, da es aus den experimentellen Daten relativ einfach das Diffusionsverhalten herleitet. Es kann gleichzeitig verschiedenste Diffusionsprozesse sichtbar machen. Das imaging ist im Prinzip die simple Umwandlung der Echozerfallskurve mittels der inversen Fouriertransformation in eine Propagatorkurve P . Mit:

$$q = \frac{\gamma \cdot \delta \cdot g}{2\pi} \quad (2.70)$$

ergibt sich dann:

$$P(S, \Delta) = \int_{-\infty}^{+\infty} \Psi(q, \Delta) \cdot e^{i \cdot 2\pi \cdot S \cdot q} dq \quad (2.71)$$

S beschreibt hier die Verschiebung der Moleküle vom Start- zum Endpunkt der Bewegung. Die Größe q wird in der Beschreibung von Echozerfallskurven in moderneren Artikeln häufig verwendet, weil die Auftragung der Echozerfälle allein gegen δ bzw. g in der Literatur eventuell zu Problemen beim Vergleich von Messdaten führt. Werden die Intensitäten gegen q aufgetragen, so sind die Daten allgemein interpretierbar, da alle variablen Größen berücksichtigt werden. In Abbildung 2.22 zeigt das linke Schaubild die Echozerfallskurve von Molekülen in einer Sphäre mit einem Radius von 500 nm. Diese Kurve wurde mit Hilfe der Gleichung 2.66 berechnet. Eine inverse Fouriertransformation der Daten führt zur in Abbildung 2.22 rechts dargestellten Propagatorkurve. Diese zeigt deutlich, dass die Bewegung der Teilchen in einem Raum von $+/- 500nm$ eingeschränkt

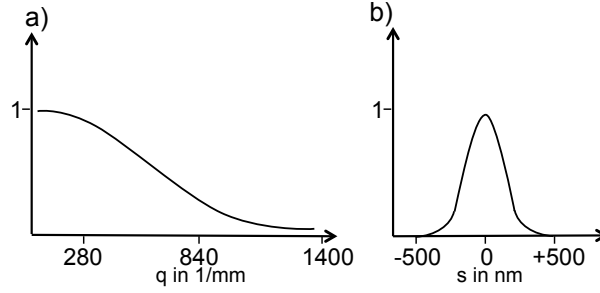


Abbildung 2.22: Q-Space Imaging: a) Echozerfallskurve der Diffusionsbewegung in einer Nanokapsel (Radius 500 nm), b) Aus Kurve a berechneter Propagator der gehinderten Bewegung (nach [53]).

ist, was dem Sphärenradius entspricht.

Die Computersimulationen werden genutzt, um theoretische Gleichungen (siehe oben) für Diffusionsbewegungen in verschiedensten räumlichen Umgebungen zu überprüfen.^[83–85] Am gebräuchlichsten ist dabei die Monte Carlo Methode, bei der durch die Erzeugung von Zufallszahlen einzelne Bewegungsschritte berechnet werden und durch ihre Aneinanderreihung einen „random walk“ generieren. Gelangen Teilchen bei dieser Bewegung an die räumlichen Grenzen, so werden dort die nächsten Schritte derart berechnet, dass die Teilchen den Raum nicht verlassen können. Schließlich liefert der Simulator für die Berechnung einer Echozerfallskurve die Start- und Endposition jeder Teilchenbewegung. Bei einer genügend großen Anzahl an Teilchen lässt sich schließlich der Signalzerfall durch die Bewegung berechnen^[83] mit $Z(\Delta)$ = Position und $t = \Delta$ - Position $t = 0$ ergibt sich:

$$\Psi(q, \Delta) = e^{i \cdot 2\pi \cdot q \cdot Z(\Delta)} \quad (2.72)$$

2.3.4 Interpretation der Daten eines Experiments

Nachdem in den letzten Abschnitten die Pulsfolge der durchgeführten Experimente und die Herleitung der für die Auswertung benötigten Gleichungen erläutert wurden beschäftigt sich dieser Abschnitt ausführlich mit der Auswertung der aus den PFG-NMR Experimenten gewonnenen Daten.

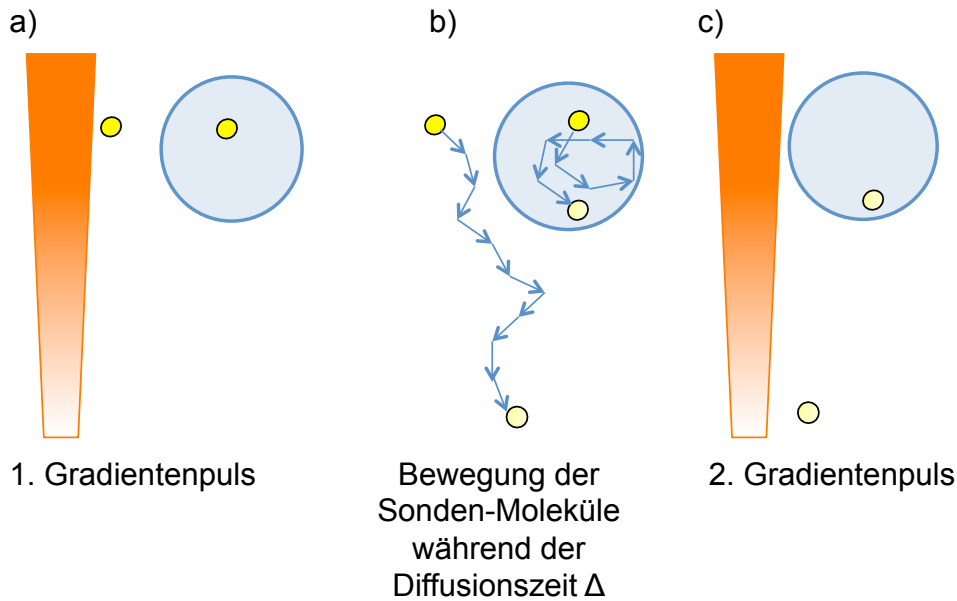


Abbildung 2.23: Schematische Darstellung des PFG Experiments; a) Situation beim Start des Experiments, 1. Gradientenpuls, b) Verhalten der freien und gehinderten Sonde während der Diffusionszeit Δ , c) Situation beim 2. Gradientenpuls, auslesen der Ortsinformation.

Abbildung 2.23 zeigt die Situation der Nanopartikel und einem Sondenmolekül beim Start des Experiments a) und nach dem 2. Gradientenpuls c). Je nach Stärke der Gradientenpulse und Länge der Diffusionszeit Δ wirken sich diese unterschiedlich auf das frei bewegliche bzw. eingekapselte Sondenmoleküle aus. Die Eigenbewegung der Nanopartikel können bei kurzen Zeiten für Δ (10 ms – 400 ms) vernachlässigt werden. Die Abbildung 2.23 zeigt, dass das freie Sondenmolekül eine größere Wegstrecke während der Diffusionszeit zurückgelegt hat als das eingekapselte Sondenmolekül. Daraus folgt, dass der Echo-Signalzerfall der freien Sondenmoleküle deutlich größer ist, denn beide Sondenmoleküle erhalten abhängig von ihrer zurückgelegten Entfernung beim zweiten Gradientenpuls eine andere Larmor-Frequenz.

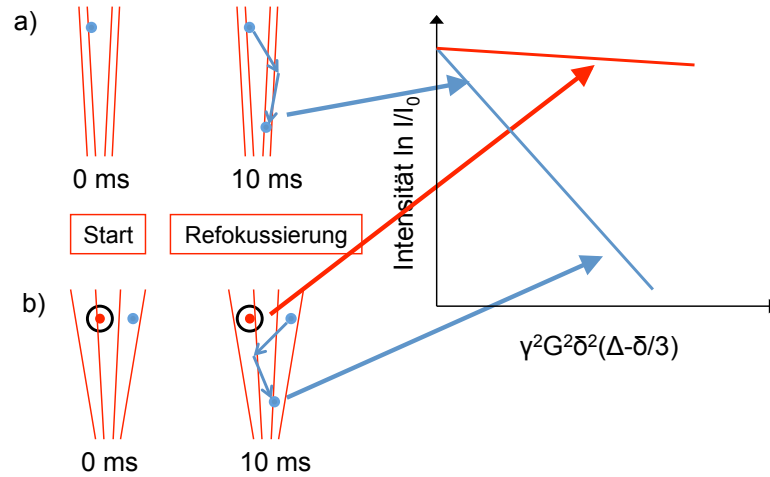


Abbildung 2.24: Auswertung des PGF-NMR Experiments im Stejskal-Tanner-Plot bei verschiedenen starken Gradientenpulsen; a) Auftragung der freien Diffusion (blau) bei kleinem Gradienten, b) Auftragung der freien und gehinderten Diffusion (rot) bei eingekapselten Sondenmolekülen und größerem Gradientenpuls.

Abbildung 2.24 zeigt die Auftragung der Ergebnisse in einem Plot, bei dem die Signalintensität auf der y -Achse gegen $\gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - (\delta/3))$ aufgetragen wird. Für frei bewegliche Moleküle ergibt die Auftragung eine Gerade mit negativer Steigung $m = -D$ (Abbildung 2.24 rote Gerade). Eingekapselte Moleküle bilden eine Waagerechte Gerade parallel zur x -Achse (Abbildung 2.24 blaue Gerade). Im Stejskal-Tanner-Plot, der auf Seite 51 eingeführt wird, ergibt sich für die freie Diffusion ein steiler, schnell abfallender Anfangsbereich, der dann in einen waagerechten Verlauf übergeht (Abbildung 2.25). Im Stejskal-Tanner-Plot überlagern sich die freie und die gehinderte Diffusion additiv.

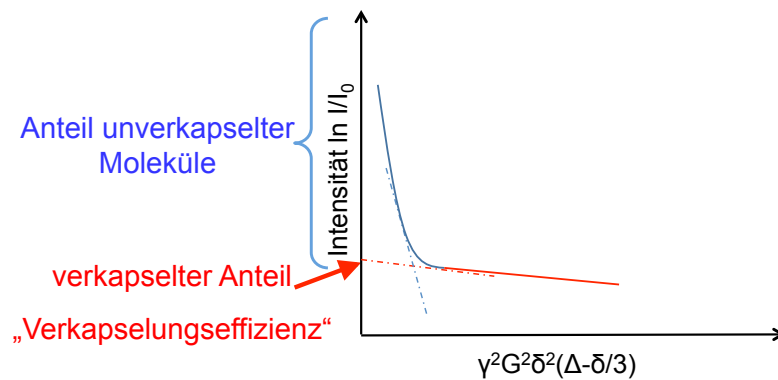


Abbildung 2.25: Darstellung eines Stejskal-Tanner-Plots; Freie (rot) und gehinderte (blau) Diffusion überlagern einander additiv. Am y -Achsenabschnitt können die Anteile an verkapselten und unverkapselten Molekülen durch Approximation abgelesen werden.

Um Berechnungen nach dem Ansatz für einen biexponentiellen Zerfall von Kärger^[67] verwenden zu können, werden die Experimente mit verschiedenen Diffusionszeiten Δ

durchgeführt. Alle sich daraus ergebenden Kurven werden gemeinsam berechnet. Abbildung 2.26 zeigt, dass sich die Kurvenverläufe bei größer werdenden Δ immer weiter zu kleineren y-Werten annähern, denn bei kleinem Δ dringen nur wenige der eingekapselten Moleküle durch die Kapselwand. Beim 2. Gradientenpuls ist dann die Konzentration an Kapseln, die beim ersten Gradientenpuls in der Kapsel detektiert wurden, in etwa so groß wie beim Start des Experiments.

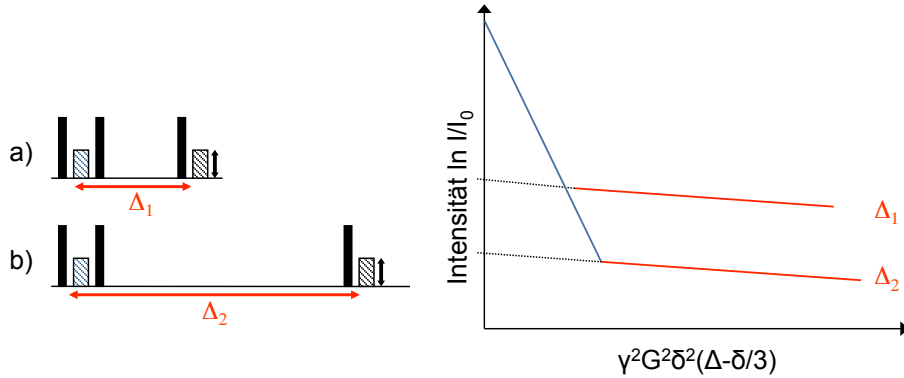


Abbildung 2.26: Auswirkung von verschiedenen Δ Werten auf den Stejskal-Tanner-Plot.

Bei längeren Δ -Zeiten durchdringen mehr der beim ersten Gradientenpuls eingekapselten Moleküle die Kapselwand, was das Abfallen der Kurven an der y-Achse erklärt. Bei einem Austausch 1. Ordnung korreliert der Abfall mit den Δ -Werten, so dass bei einer Erhöhung von Δ in gleichen Schritten die Kurven, bei logarithmischer Auftragung, im gleichen y-Abstand voneinander verlaufen.

Für sehr kleine Δ bzw. sehr große Kapseln gilt, dass die berechneten Diffusionskonstanten der eingekapselten Moleküle sich bei Verdoppeln von Δ halbieren, die Moleküle also scheinbar langsamer werden. Dies liegt daran, dass die Moleküle während der Diffusionszeit Δ an die Kapselwände stoßen und sich ihre Bewegungen in der Nanokapsel kurzzeitig verlangsamt.

Zur Auswertung der Daten aus dem Gleichgewichts-Experimenten werden diese in einem Stejskal-Tanner-Plot^[81] ($\ln(I/I_0)$ gegen $\gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - (\delta/3))$) aufgetragen und nach dem Ansatz von Kärger^[67] für einen biexponentiellen Zerfall ausgewertet. Im Fall der freien Diffusion D besteht ein Zusammenhang zwischen der relativen Signalintensität I_{rel} und der Intensität des Echsignals I bzw. seines Grundsignals I_0 bei der Gradientenstärke $G = 0$:

$$I_{rel} = \frac{I}{I_0} = \exp \left[-\gamma^2 \delta^2 G^2 D \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \right] \quad (2.73)$$

Das daraus entwickelte Gleichungssystem berücksichtigt dabei, dass sich die Sondenmo-

Moleküle in zwei unterschiedlichen Umgebungen befinden. Ein Teil der Moleküle ist nicht eingekapselt (a) und ein anderer Teil ist eingekapselt (b). Unter der Annahme, dass die gemessenen Echointensitäten die jeweilige Superpositionen der Echointensitäten sind, kann mit P als relativen Anteil der Spins in einer Umgebung und τ , der mittleren Verweildauer in dieser Umgebung, folgende Gleichungen aufstellen^[86]

$$I_{rel} = P_a \cdot I_{rel}(a) + P_b \cdot I_{rel}(b) \quad (2.74)$$

$$= P_a \cdot \exp \left[-\gamma^2 \delta^2 G^2 D'_a \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \right] \quad (2.75)$$

$$+ P_b \cdot \exp \left[-\gamma^2 \delta^2 G^2 D'_b \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \right] \quad (2.76)$$

Mit einer weiteren Näherung $\Delta \cong (\Delta - \delta/3)$ ergibt sich dann für die weitere Auswertung:

$$I_{rel} = P'_a \cdot \exp(-k'_a \Delta) + P'_b \cdot \exp(-k'_b \Delta) \quad (2.77)$$

Mit den sich daraus ergebenden Gleichungen können wir unsere Berechnungen durchführen:

$$k'_a = C_1 - C_2 \quad (2.78)$$

$$k'_b = C_1 + C_2 \quad (2.79)$$

$$P'_a = \frac{1}{2} + \frac{\frac{1}{4} + \left[(p_b - p_a) \cdot (k_a - k_b) + \frac{1}{\tau_a} + \frac{1}{\tau_b} \right]}{C_2} \quad (2.80)$$

$$P'_b = \frac{1}{2} - \frac{\frac{1}{4} + \left[(p_b - p_a) \cdot (k_a - k_b) + \frac{1}{\tau_a} + \frac{1}{\tau_b} \right]}{C_2} \quad (2.81)$$

$$C_1 = \frac{1}{2} \cdot \left(k_a + k_b + \frac{1}{\tau_a} + \frac{1}{\tau_b} \right) \quad (2.82)$$

$$C_2 = \frac{1}{2} \cdot \left[\left(k_a - k_b + \frac{\tau_a}{\tau_b} \right)^2 + \frac{4}{\tau_a \tau_b} \right] \frac{1}{2} \quad (2.83)$$

$$k_a = \gamma^2 G^2 D'_a \delta^2 \quad (2.84)$$

$$k_b = \gamma^2 G^2 D'_b \delta^2 \quad (2.85)$$

Mit:

D_a = Diffusionskonstante für die freie Diffusion

D_b = Diffusionskonstante für die gehinderte Diffusion

τ_b = mittlere Verweildauer der eingekapselten Sondenmoleküle

p_b = Verkapselungseffizienz (relative Menge an eingekapselten Sondenmolekülen)

Ein beispielhaftes Ergebnis zeigt die folgende Abbildung 2.27

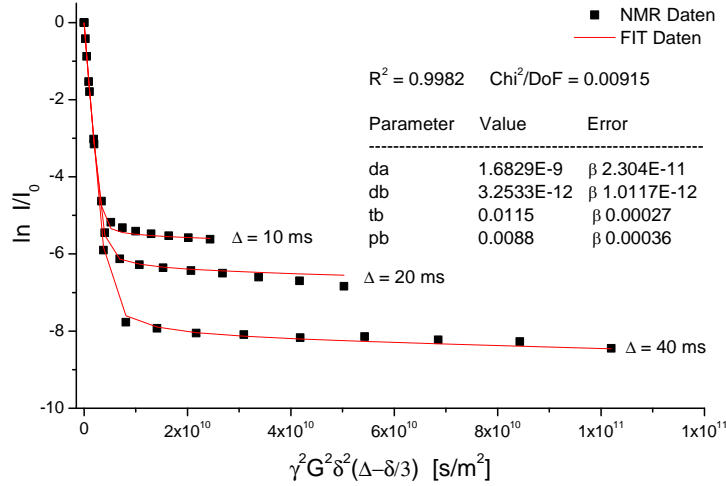


Abbildung 2.27: Darstellung des Ergebnis eines PFG-NMR Experiments bei verschiedenen langen Diffusionszeiten Δ als Stejskal-Tanner-Plot.

Fallen die Kurven zusammen, kann dies mehrere Gründe haben:

- Der Austausch verläuft schneller als der kleinste verwendete Δ -Wert.
- Die Kapselwand ist so „dicht“, dass kein Austausch statt findet.
- Es findet ein sehr langsamer Austausch statt, der mit den Experimenten im Gleichgewicht nicht untersucht werden kann, da Δ nicht beliebig groß gewählt werden kann.

Im dritten Fall wird dann ein sogenanntes „zeitaufgelöstes“ NMR-Experiment durchgeführt, welches beispielhaft in Abbildung 2.28 aufgezeigt ist.

Zur Durchführung dieser Experimente wurde das Vorhandene DIFF-STE Experiment entsprechend angepasst. In diesem Experiment werden die Kapseln und die Sondenmoleküle erst kurz vor dem Start des Experiments gemischt. Dann erfolgt eine Reihe von Experimenten, bei denen ein vorher festgelegter Gradient eingestrahlt wird. Dieser Gradient wird so ausgewählt, dass nur noch der verkapselte Anteil der Sondenmoleküle sichtbar wird. Mit diesem Experiment kann die „Beladung“ von Nanopartikeln mit Sondenmolekülen bis zum Gleichgewichtszustand verfolgt werden. Aus dem Kurvenverlauf,

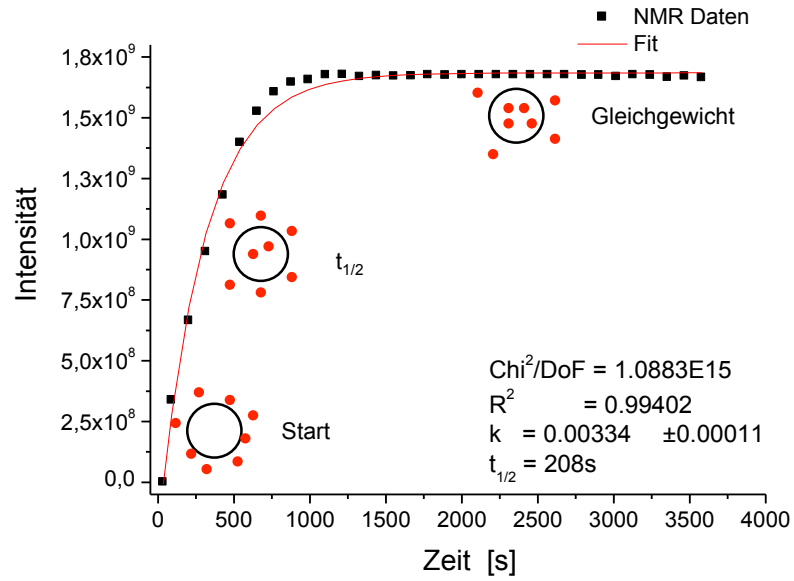


Abbildung 2.28: Ergebnis eines zeitaufgelösten PFG-NMR Experiments.

der der 1. Reaktionsordnung entspricht, kann dann die Halbwertszeit $t_{1/2}$ des Permeationsprozesses berechnet werden.

$$f(t) = (A - x) \cdot (1 - e^{-kt}) + x \quad (2.86)$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} \quad (2.87)$$

Die mittlere Verweildauer der eingekapselten Sondenmoleküle τ_b , die von der Kapselgröße und der Permeabilität der Kapselwand abhängig ist, kann zur Berechnung der effektiven Permeabilität P_{eff} genutzt werden.

Die mittlere Verweilzeit der Wassermoleküle in einer gegebenen Kapsel hängt von der Permeabilität der Polymermembran sowie dem Radius der Kapsel ab. In einer Kapseldispersion summieren sich die Signale abhängig vom Volumen der einzelnen Kapseln auf. Anhand der detaillierten Kenntnis der Kapselradien-Verteilung, die wir mit Hilfe der Größenbestimmung erhalten, können die Verweilzeiten τ_b aus dem PFG-NMR Experiment in eine effektive Permeabilität der Kapselmembranen übersetzt werden. Dazu definieren wir einen effektiven Durchlässigkeitskoeffizienten P_{eff} nach:

$$J = P_{eff} \cdot \Delta c \quad (2.88)$$

Mit J der Membranstromdichte in $[mol s^{-1} m^{-2}]$ und dem Konzentrationsgefälle Δc (in $mol m^{-3}$) der Wassermoleküle, die während der Diffusionszeit die Kapsel verlassen bezieht

sich der Durchlässigkeitskoeffizient der Verweilzeit τ_b im eingekapselten Zustand gemäß:

$$P_{eff} = \frac{V}{A \cdot \tau_b} \quad (2.89)$$

Mit V und A den Mittelwerten des Kapselvolumens bzw. der Kapseloberfläche. Das Verhältnis V/A einer einzelnen kugelförmigen Kapsel ist über den Radius r durch $r/3$ angegeben. Der Signalbeitrag jeder Kapsel skaliert mit seinem Volumen, also mit einem relativen Faktor von r^3 . Daher kann der entsprechende Wert für das Verhältnis V/A für eine Kapseldispersion aus dem Volumenmittel \bar{r} der Kapselradien berechnet werden:

$$\frac{V}{A} = \frac{1}{3} \bar{r} = \frac{1}{3} \frac{\sum_i n_i r_i^4}{\sum_i n_i r_i^3} \quad (2.90)$$

Die dazu benötigten Radienverteilungen der verwendeten Kapseldispersionen erhalten wir mit dem in Kapitel 4.5 vorgestellten Messverfahren.

2.4 Kolloidale Systeme, Emulsionen und Mikroemulsionen

2.4.1 Allgemeines

Kolloidale Systeme sind sehr komplexe Mehrphasenstrukturen, die sich durch eine über viele Längenskalen erstreckende Strukturvielfalt auszeichnen. Diese Strukturvielfalt erfordert einerseits umfangreiche Untersuchungsmethoden, ermöglichten aber andererseits zahlreiche Wege zur Beeinflussung ihrer Eigenschaften. Hierzu zählen zum einen die Ausnutzung intermolekularer Wechselwirkungen zur Bildung supramolekularer Strukturen, aber auch die gezielte Synthese von funktionalisierten Molekülen oder der Einsatz äußerer Felder. [87,88]

2.4.2 Emulsion

In einer Emulsion liegt ein fein verteiltes Gemisch zweier Flüssigkeiten (z.B. Öl und Wasser) vor. Eine der Flüssigkeiten (innere Phase bzw. disperse Phase) bildet kleine Tröpfchen, die sich in der zweiten Flüssigkeit (kontinuierliche Phase) fein verteilen. Emulsionen sind in der Regel trübe, milchige Flüssigkeiten.

Emulsionen aus Wasser und Öl (Abbildung 2.29) sind in in „Wasser-in-Öl-Emulsion“

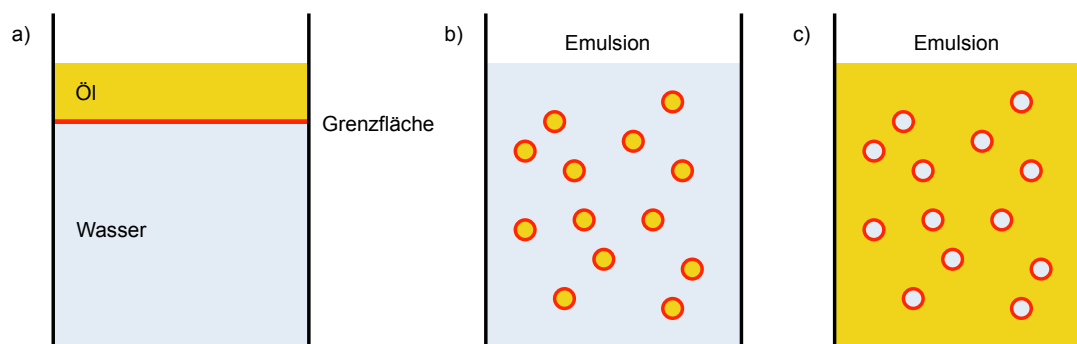


Abbildung 2.29: Schematische Darstellung einer Emulsion; a) Gemisch Wasser / Öl mit Grenzfläche, b) W/O -Emulsion, c) O/W -Emulsion.

(W/O -Emulsion) und „Öl-in-Wasser-Emulsion“ (O/W -Emulsion) zu unterscheiden. Ein weiterer wichtiger Bestandteil von Emulsionen ist das Tensid, welches die Bildung von Tröpfchen erleichtert und einer Entmischung (Phasentrennung) entgegenwirkt.

2.4.3 Mikroemulsion

Mikroemulsionen, die erstmals im Jahr 1943 durch *Hoar* und *Schulman* beschrieben wurden rücken immer wieder in den Mittelpunkt des Interesses von Wissenschaftlern auf

dem Gebiet der Kolloid-und Polymerwissenschaften.^[11] Beide definierten Mikroemulsionen als optisch isotrope transparente Phasen, bestehend aus Öl, Wasser und einem oder mehreren Tensiden.^[12] Im Gegensatz zu gewöhnlichen Emulsionen sind Mikroemulsionen thermodynamisch stabil.^[13] In Mikroemulsionen können drei verschiedene Arten von Nanostrukturen unterschieden werden^[14]:

- Öltröpfchen in einer kontinuierlichen Wasserphase (O/W)
- Wasser-Tröpfchen in einer kontinuierlichen Ölphase (W/O)
- bikontinuierliche Strukturen

Mikroemulsion werden Emulsionen genannt, deren disperse Phase (z.B. Öl, Wasser, org. Lösungsmittel) so kleine Tröpfchen ausbildet, dass sichtbares Licht nicht gestreut wird, die Lösung also klar erscheint. Der Begriff Mikroemulsion ist nicht exakt definiert und dient mehr der Verständigung über die meist überraschende Drei- oder Einphasenbildung in Emulsionen. Da die Durchmesser der Tröpfchen im unteren Nanometer-Bereich liegen ($< 100 - 200 \text{ nm}$) wäre die Bezeichnung Nanoemulsion hier eigentlich angemessener. Diese makroskopisch einphasig erscheinenden Systeme weisen, bei genauerer Betrachtung, meist sehr komplexe Nanostrukturen auf. Die bisher am besten untersuchten und verstandenen Mikroemulsionssysteme bestehen entweder aus Wasser, Öl und einem elektrisch ungeladenen nicht-ionischen Tensid oder einem elektrisch geladenen ionischen Tensid.

Emulsionen und Mikroemulsionen unterscheiden sich grundlegend, unter anderem in ihrem Phasenverhalten, ihrer Temperaturstabilität oder ihren Nanostrukturen. Systeme mit Mischungen aus ionischen und nichtionischen Tensiden dagegen wurden bisher kaum untersucht. Mikroemulsionen sind im Gegensatz zu Emulsionen dauerhaft stabil und bilden sich spontan. Ihre nanodisperse Struktur bildet sich schon durch geringen Rühraufwand, im Gegensatz zu einer normalen Emulsion, deren viel größere Domänen meist erst durch aufwändiges Emulgieren entstehen.

Mikroemulsionen werden nach Winsor^[90] wie folgt eingeteilt (siehe auch Abbildung 2.30):

- Winsor I: System aus zwei entmischten Phasen (Abbildung 2.30 2Φ -Gebiet, links), untere Phase: O/W -Mikroemulsion, obere Phase: Öl
- Winsor II: System aus zwei entmischten Phasen (Abbildung 2.30 2Φ -Gebiet, rechts), untere Phase: Wasser, obere Phase: W/O -Mikroemulsion
- Winsor III: System aus drei entmischten Phasen (siehe Abbildung 2.30 3Φ -Gebiet), untere Phase: Wasser, obere Phase: Öl, mittlere Phase: Mikroemulsion als bikontinuierliche Phase mit Domänenstruktur

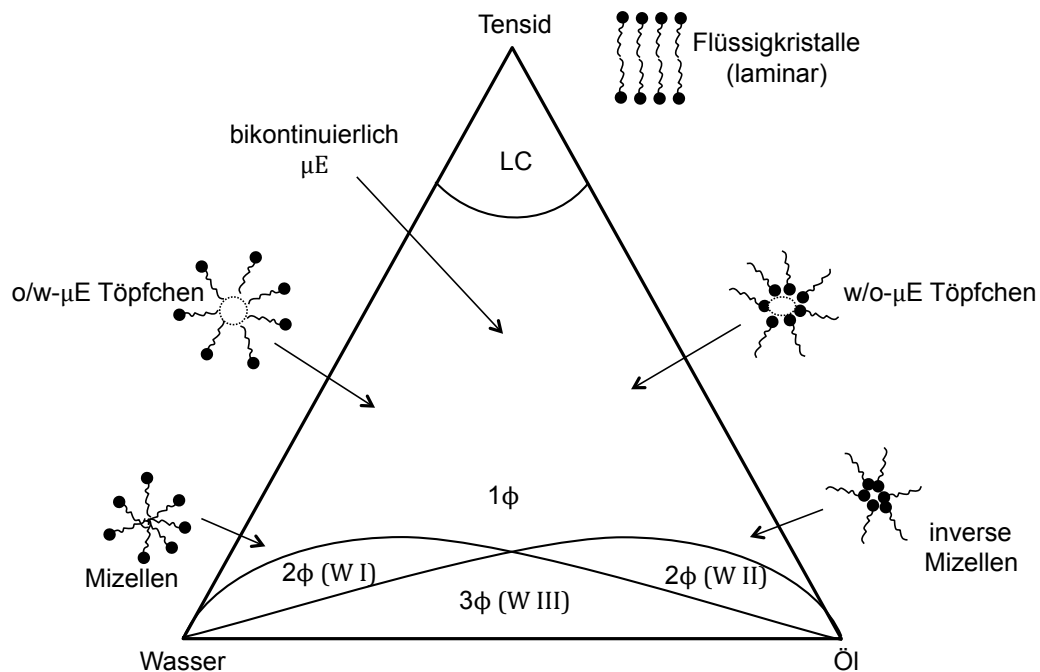


Abbildung 2.30: Konzentrationsabhängige Beschaffenheit von Mikroemulsionen; $n \Phi$ steht als Kurzform für n Phasig, μE = Mikroemulsion. ^[89]

- Winsor IV: Einphasiges System im 1Φ -Gebiet (siehe Abbildung 2.30 1Φ -Gebiet, mittig)

Eine Mikroemulsion enthält also neben den zwei nicht miteinander mischbaren Flüssigkeiten mindestens ein Tensid. Dieses belegt zuerst alle freien Oberflächen und bildet dann, wenn die vorhandene Oberfläche nicht ausreicht, weitere Oberflächen in der Flüssigkeit, die Mizellen. Diese Mizellen nehmen falls vorhanden die zweite, nicht mischbare Flüssigkeit auf. Ist die Aufnahmefähigkeit der Mizellen erschöpft, bildet der Rest der zweiten Flüssigkeit die Exzessphase. Sie besteht entweder aus wässriger oder organischer Komponente. Je nach Zusammensetzung ergeben sich dann eine „Wasser-in-Öl-Emulsion“ (W/O-Emulsion, Abbildung 2.30 2Φ -Gebiet, rechts) oder eine „Öl-in-Wasser-Emulsion“ (O/W-Emulsion, Abbildung 2.30 2Φ -Gebiet, links). Haben sich drei Phasen vollständig getrennt, so liegen drei völlig klare, scheinbar homogene, durch 2 Phasengrenzen getrennte Flüssigkeiten vor (Abbildung 2.30 3Φ -Gebiet). Aufgrund der hohen Konzentration an disperser Phase ist, wenn senkrecht zum einfallenden Licht auf die Flüssigkeit geschaut wird, in der Mikroemulsion eine bläuliche Verfärbung, die Opaleszenz genannt wird, zu erkennen.

Mikroemulsionen sind, solange sich weder Zusammensetzung noch Temperatur ändert, stabil und altern nicht. Emulsionen sind vor allem temperatur- und stoßempfindlich. Ihre Erwärmung mit anschließender Abkühlung auf die Ausgangstemperatur führt meist zu einer irreversiblen Veränderung der dispersen Struktur, was das Brechen der Emulsion

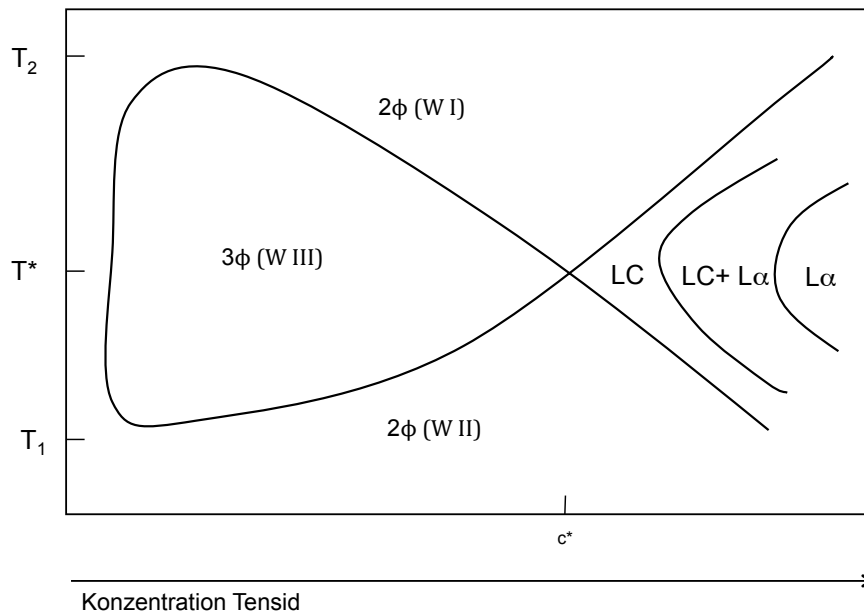


Abbildung 2.31: Temperatur- und konzentrationsabhängige Beschaffenheit von Mikroemulsionen; $L\alpha$ -Phase = lamellare Phase. [89]

zufolge haben kann.

Wird zu Abbildung 2.30 als zusätzliche Information eine Temperaturachse zugefügt, ergibt sich ein Phasenprisma, welches nicht sehr anschaulich ist. Schneidet man dieses Prisma entlang der Temperaturachse, bilden die Phasengrenzen der 2Φ -Gebiete mit dem 3Φ -Gebiet ein sogenanntes „Fisch“-Diagramm, welches in Abbildung 2.31 dargestellt ist.

In Abbildung 2.31 sind neben den Winsor-Phasen noch weitere Phasen aufgeführt. Die Flüssigkristall-Phase (LC) geht in eine lamellare Phase $L\alpha$ über. Die lamellaren Phasen gehören zu den lyotropen flüssigkristallinen Phasen. Sie bestehen aus Stapeln von Tensid-Doppelschichten, deren Orientierung sich typischerweise über einige μm erstreckt.

2.4.4 HIPME (High Internal Phase Microemulsion)

Um den strukturellen Parallelen der bereits bekannten High Internal Phase Emulsionen (HIPE) Rechnung zu tragen, führten *Wolf* und *Hoffmann* zur Beschreibung einer polyedrischen Wasser-in-Öl Phase den Begriff der High Internal Phase Microemulsion (HIPME) ein. [91,92]

2.4.5 Stabilität von Dispersionen und Emulsionen

Die Stabilisierung von Dispersionen und Emulsionen kann mit zwei verschiedenen Mechanismen erklärt werden.

Im ersten Mechanismus werden sterisch anspruchsvolle Moleküle, die durch Adsorption an der Oberfläche gebunden werden genutzt. Die Stabilisierung der Tröpfchen erfolgt häufig über polymere Tenside, wie z.B. Ethylenoxid-Propylenoxid-Blockcopolymere. Die dadurch mit einer Art „Hülle“ versehenen Tröpfchen werden voneinander abgestoßen, was die Aggregation vermeidet (siehe Abbildung 2.32, a)).

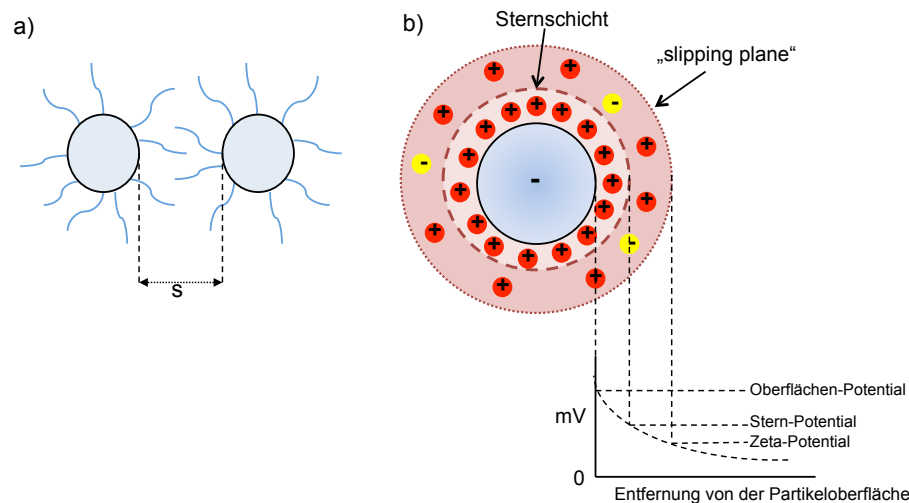


Abbildung 2.32: Schematische Darstellung der Stabilisierung von Dispersionen; a) Partikel stoßen sich voneinander ab, da sie durch Tenside umhüllt sind; b) Zeigt die Ionenkonzentration und Potentialdifferenz als Funktion des Abstands von der geladenen Oberfläche eines dispergierten Teilchens.^[93]

Der zweite Mechanismus beruht auf der elektrostatischen Stabilisierung. Ladungen, die sich an der Oberfläche der Teilchen befinden werden durch Gegenionen kompensiert. Die Gegenionen lagern sich jedoch nicht direkt auf der Oberfläche an, sondern bilden eine diffuse Ionenschicht um die Teilchen. Die Abstoßung zwischen den diffusen Ionenschichten stabilisiert die Dispersion. Die auftretenden Wechselwirkungen werden mit der DLVO-Theorie (nach *Derjaguin, Landau, Verwey* und *Overbeek*) erklärt.

Ein Maß für diese elektrostatische Stabilisierung ist das Zetapotential (siehe Abbildung 2.32 b)). Ab einem Potential von ± 30 mV kann ein System als stabil angesehen werden. Eine Vergrößerung des Zetapotentials bewirkt eine höhere Stabilität.^[89]

Die Destabilisierung von Emulsionen und Dispersionen kann in reversible und irreversible Prozesse eingeteilt werden. Bei reversiblen Destabilisierungen kann die Emulsion oder Dispersion durch Rühren oder Schütteln wieder hergestellt werden. Dies erfolgt z. B. nach einer Sedimentation, Aufrahmung oder auch Aggregation der Emulsion oder Dispersion. Zu den irreversiblen Destabilisierungsprozessen zählt die Koaleszenz und die

Ostwald-Reifung. In der nachfolgenden Abbildung 2.33 sind die vier Prozesse, die zur Destabilisierung einer Dispersion oder Emulsion führen, aufgeführt.

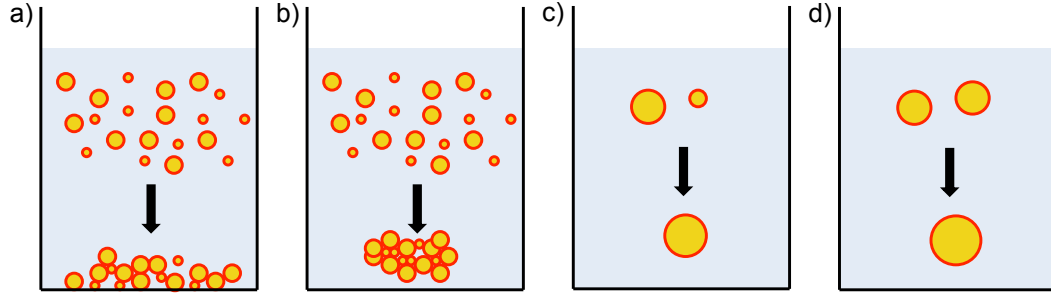


Abbildung 2.33: Schematische Darstellung der Destabilisierung von Dispersionen und Emulsionen; Sedimentation, b) Aggregation, c) Ostwald Reifung d) Koaleszenz.^[87]

Dichteunterschiede der inneren und der äußeren Phase sind verantwortlich für die Destabilisierung von Emulsionen oder Dispersionen durch Sedimentation (innere Phase hat eine höhere Dichte als die kontinuierliche Phase) bzw. Aufrahmung (Dichte der dispergierten Phase ist kleiner als die der kontinuierlichen Phase). Dabei wirken die Summe aus der Auftriebskraft F_A und der Reibungskraft F_R der entgegen der Schwerkraft F_G ^[88]:

$$F_G = F_A + F_R \quad (2.91)$$

Die Reibungskraft F_R wird nach dem Gesetz von Stokes wie folgt definiert:

$$F_R = 6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot r \cdot v \quad (2.92)$$

Aus Gleichung 2.89 und 2.90 kann daher für die Geschwindigkeit der Sedimentation bzw. der Aufrahmung folgender Zusammenhang formuliert werden:

$$v = \frac{2r^2 (\rho_i - \rho_a) \cdot g}{9\eta_a} \quad (2.93)$$

Die Begriffe Agglomeration oder auch Flockung beschreiben die Zusammenlagerung der Kolloide oder Tröpfchen zu größeren Aggregaten. Sind die Anziehungskräfte zwischen den Kolloid-Teilchen stark genug um die thermischen Bewegungen der Kolloid-Teilchen zu überwinden, so kommt es zum Ausflocken der Dispersion. Agglomeration der Dispersion entsteht wenn die freie Enthalpie ein Minimum erreicht.^[94]

Die Koaleszenz ist ein typischer Mechanismus für eine Emulsion. Durch die Koaleszenz verändert sich die mittlere Tröpfchengröße und damit die Größenverteilung der Emulsion. Zuerst müssen sich die Tropfen annähern, sodass sich Agglomerate bilden. Bei weiterer Annäherung bildet sich eine Grenzschicht zwischen den Tropfen aus. Im nächsten Schritt

beginnt die Koaleszenz. Die Triebkraft der Koaleszenz ist die Minimierung der *Oberflächenenergie*. Die Tropfen fließen vollständig zu einem größeren Tropfen zusammen. Die Koaleszenz kann bis zu dem Punkt laufen, an dem es zu einer Brechung kommt. Es liegen dann zwei kontinuierliche Phasen vor.^[94]

Bei der Ostwald-Reifung hingegen wachsen die großen Tröpfchen auf Kosten der kleineren Tröpfchen. Ab einem bestimmten kritischen Radius lösen sich die kleinen Tröpfchen vollständig auf, da sie energetisch instabil werden. Die Triebkraft der Ostwald-Reifung ist die Minimierung der *Oberflächenspannung*. Die Geschwindigkeit der Ostwald-Reifung ω kann mit der folgenden Gleichung berechnet werden^[95]:

$$\omega = \frac{dr_c^3}{dt} = \frac{8c_\infty \gamma V_m D}{9RT} \quad (2.94)$$

mit

r_c^3 = kritischer Radius,

c_∞ = Löslichkeit der dispergierten Phase in der kontinuierlichen Phase

γ = Grenzflächenspannung

D = Diffusionskoeffizient der dispergierten Phase in einer kontinuierlichen Phase

V_m = molares Volumen der dispergierten Phase

Ist der Radius eines Tropfen kleiner als der kritische Radius r_c^3 , wird dieser Tropfen noch kleiner und umgekehrt.

Eine weitere Möglichkeit, eine Emulsion zu destabilisieren, ist die Herbeiführung einer Phaseninversion. Tritt eine Phaseninversion oder Phasenumkehr bei Emulsionen auf bedeutet das, dass die kontinuierliche Phase zur dispersen Phase wird und umgekehrt. Die Phaseninversion kann dabei auf unterschiedliche Weise erfolgen. Die einfachste Methode, eine Phaseninversion zu erzeugen, ist die Erhöhung des Volumens der inneren Phase. Weiterhin ist es auch möglich eine Phaseninversion durch die Änderung der Temperatur oder des pH-Werts auszulösen.

2.4.6 DLVO-Theorie

Der grundsätzliche Gedanke, die linearisierte Debye-Hückel-Theorie^[96] auf kolloidale Dispersion anzuwenden, kam von *Levine* und *Dube*.^[97,98] Sie fanden heraus, dass geladene kolloidale Partikel eine starke Abstoßung bei geringem Abstand und eine schwache Anziehung bei weitem Abstand erfahren. Derjaguin und Landau präsentierten 1941 eine neue Theorie über die Stabilität von kolloidalen Dispersionen, bei der die stark anziehend wirkenden van der Waals'schen Kräfte bei geringem Abstand überlagert werden von

den elektrostatischen Kräften, die bei großer Distanz stärker wirken^[99] (siehe Abbildung 2.34). 1948 stellten *Verwey* und *Overbeek*^[100] unabhängig voneinander eine Lösung vor, mit der die Instabilitäten mit der so genannten DLVO-Theorie beschrieben werden können.^[101]

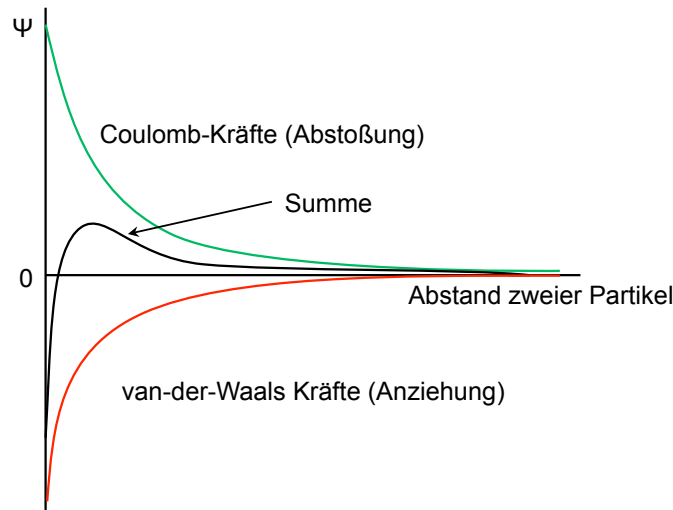


Abbildung 2.34: Schematische Darstellung der Interaktions-Potentiale zweier gleich geladener Kugeln: grün) Coulomb'sche Abstoßung nimmt mit dem Partikelabstand ab, rot) van-der-Waals-Anziehung, Schwarz) die Überlagerung der Coulomb'schen Abstoßung mit der van-der-Waals-Anziehung führt zu einem Potentialverlauf, der ein lokales Maximum aufweist.

Die DLVO-Theorie kombiniert also die Kräfte die aus den van-der-Waalsschen Wechselwirkungen und der elektrochemischen Doppelschicht (siehe Abbildung 2.34) resultieren. Zur Herleitung müssen unterschiedliche Bedingungen und unterschiedliche Gleichungen berücksichtigt werden.^[102] Jedoch kann die Herleitung unter Berücksichtigung einiger Annahmen deutlich vereinfacht und über die Kombination von zwei separat hergeleiteten Theorien erbracht werden.^[103]

Zuerst betrachten wir die Van-der-Waals-Kräfte, die als Überbegriff alle Dipol-Dipol-Wechselwirkungen beinhalten. Unter der Annahme, dass das Potential zwischen zwei Atomen oder kleinen Molekülen nur anziehend und von der Form $w = -C/r^n$ ist, mit C als Konstante für die Interaktionsenergie und $n = 6$ für die van-der-Waalschen Kräfte^[104], wird weiterhin angenommen, dass die Interaktionsenergie zwischen einem Molekül und einer planaren Fläche aus der Summe der Interaktionsenergien aller Moleküle und aus der Grenzfläche mit dem Molekül gebildet wird, kann die gesamte Interaktionsenergie für ein Molekül in Abhängigkeit von der Distanz D von der Oberfläche wie folgt berechnet

werden:

$$w(r) = -2\pi \cdot C \cdot \rho_1 = \int_{z=D}^{z=\infty} dz \int_{x=0}^{x=\infty} \frac{x dx}{(z^2 + x^2)^3} = \frac{2\pi C \rho_1}{4} \int_D^{\infty} \frac{dz}{z^4} = \frac{-\pi C \rho_1}{6D^3} \quad (2.95)$$

mit:

$w(r)$ Interaktionsenergie zwischen dem Molekül und der Oberfläche

ρ_1 die Dichte der Oberfläche

z Abstand senkrecht zur Oberfläche mit $z = 0$ (Molekül); $z = D$ (Oberfläche)

x Abstand parallel zur Oberfläche, wobei $x = 0$ (Schnittpunkt)

Die Interaktionsenergie für große Kugeln mit dem Radius R zu einer planaren Fläche A kann dann wie folgt berechnet werden:

$$W(D) = -\frac{2\pi C \rho_1 \rho_2}{12} \int_{z=0}^{z=2R} \frac{(2R-z)z dz}{(D+z)^3} \approx \frac{\pi^2 C \rho_1 \rho_2 R}{6D} \quad (2.96)$$

mit:

$W(D)$ ist die Interaktionsenergie zwischen der Kugel und der planaren Fläche, ρ_2 ist die Dichte der Kugel.

Zur Beschreibung von Dispersionen spielt die Hamaker-Konstante A eine wichtige Rolle. Wird ihr Wert kleiner, so führt dies zu einer Reduzierung der Van-der-Waalsschen Wechselwirkungsenergie, was dann zu einer relativen Zunahme der abstoßenden Wechselwirkung der Tröpfchen in der Suspension führt und das System stabilisiert. Die Hamaker-Konstante A kann vereinfacht als Größe für die Kraft zwischen zwei Teilchen, zwischen denen van-der-Waals-Kräfte wirken beschrieben werden:

$$A = (\pi^2 \cdot C \cdot \rho_1 \cdot \rho_2) \quad (2.97)$$

Somit vereinfacht sich Gleichung 2.94 zu:

$$W(D) = -\frac{A \cdot R}{6D} \quad (2.98)$$

Wird in ähnlicher Weise die Derjaguin-Approximation^[105] angewendet, können die Van-der-Waals Wechselwirkungen zwischen Partikel und unterschiedlichen Geometrien berechnet werden:

$$W(D) = -\frac{A}{6D} \cdot \frac{R_1 R_2}{R_1 + R_2}; \text{ für zwei Kugeln} \quad (2.99)$$

$$W(D) = -\frac{AR}{6D}; \text{ für Kugel-Fläche} \quad (2.100)$$

$$W(D) = -\frac{A}{12\pi D^2}; \text{ für zwei Flächen} \quad (2.101)$$

Es gibt zwei Möglichkeiten, die Dicke der elektrochemischen Doppelschicht herabzusetzen. Zum einen kann die Abschirmung der Oberflächenladung durch Elektrolytzugabe verstärkt werden, was die Doppelschicht komprimiert. Zum anderen kann das Oberflächenpotential durch spezifische Ionenadsorption vermindert werden. Verringert sich der Teilchenabstand so weit, dass die attraktiven Wechselwirkungen über die Abstoßungskräfte dominieren, tritt eine Koagulation der Teilchen ein.

2.4.7 Tenside

Um das Agglomerieren der Tröpfchen in Emulsionen zu verhindern, werden Tenside eingesetzt. Bevor das verwendete Tensid genauer beschrieben werden kann muss erst der HLB-Wert (hydrophilic-lipophilic-balance) erläutert werden.

Der HLB-Wert beschreibt den rechnerisch ermittelten hydrophilen und lipophilen Anteil einer chemischen Verbindung. Der HLB-Wert beschreibt also das Verhältnis der Molmassen zwischen hydrophiler Kopfgruppe und lipophiler Kette. Ein HLB-Wert von 0 entspricht dabei z. B. einer rein lipophilen Verbindung. Eine chemische Verbindung, welche einen HLB-Wert von 20 hat, hat demnach nur hydrophile Anteile. Werte zwischen 3–6 werden Wasser-in-Öl-Emulsionen (W/O) zugeordnet, zwischen 8–18 Öl-in-Wasser-Emulsionen (O/W). Waschmittel haben HLB-Werte zwischen 13–15. In Tabelle 2.2 sind

Tabelle 2.2: Zusammenstellung von HLB-Werten und beispielhaften Tensiden. ^[89]

HLB-Wert	Anwendungsbereich	Beispiele
0 – 3	Entschäumer	Polydimethylsiloxan (PDMS)
3 – 8	W/O Emulgatoren	Span 80
7 – 9	Netzmittel	
8 – 18	O/W Emulgatoren	Synperonic F68, Tween 20, Tween 80
11 – 15	Waschmittel	
15 – 18	Lösungsvermittler	

einige Beispiele für Tenside und ihre Einsatzmöglichkeiten aufgezeigt. Da beabsichtigt wird Wasser/Öl Emulsionen zu erzeugen, sind Tenside mit einem HLB-Werte zwischen 3 – 8 besonders interessant. Für die wassergefüllten Kapseln hat sich das Tensid Span 80 mit seinem HLB-Wert von 4,3, als sehr effektiv erwiesen.

Die Ermittlung des HLB-Wertes erfolgt nach unterschiedlichen Methoden, von denen hier die nach *Griffin* und *Davies* vorgestellt werden.

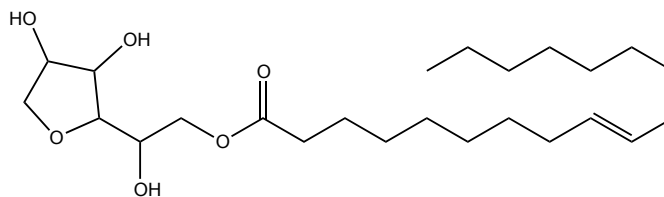


Abbildung 2.35: Strukturformel des Tensids Span 80.

Die Methode nach Griffin berechnet HLB-Werte für nicht-ionische Stoffe wie folgt:

$$HLB = 20 \cdot \left(\frac{M_{hyd}}{M_{ges}} \right) \quad (2.102)$$

mit:

M_{hyd} = Molmasse des hydrophilen Anteils der Verbindung

M_{ges} = Molmasse des gesamten Moleküls

Davies schlug vor, den HLB-Wert aus Zahlenwerten für die einzelnen chemischen Gruppen eines Moleküls zu berechnen. Der Vorteil dieser Methode ist die höhere Gewichtung stark wechselwirkender Gruppen gegenüber weniger wechselwirkenden. Nach Davies berechnet sich der HLB-Wert über:

$$HLB = 7 + m \cdot M_{hyd} - n \cdot M_{lip} \quad (2.103)$$

mit:

M_{hyd} = Molmasse des hydrophilen Anteils der Verbindung

M_{lip} = Molmasse des lipophilen Anteils der Verbindung

m = Anzahl hydrophiler Gruppen im Molekül

n = Anzahl lipophiler Gruppen im Molekül

2.5 Nanokapseln

2.5.1 Allgemeines

Üblicherweise haben polymere Nanopartikel Durchmesser zwischen 50 nm und 1000 nm, bei größeren Dimensionen spricht dann man von Mikropartikeln. Massiven, also komplett mit Polymer gefüllte, Nanopartikeln nennt man üblicherweise Nanosphären. Für die meisten Anwendungen wesentlich interessanter sind entsprechend große polymere Hohlkörper, die Nanokapseln.

2.5.2 Polymere Nanokapseln

Sie enthalten meistens eine flüssige Füllung, die von den Kapseln hermetisch eingeschlossen wird und so transportiert werden kann. Nach heutigem Stand der Technik können polymere Nanokapseln in flüssiger Phase nach vier verschiedenen Methoden synthetisiert werden:

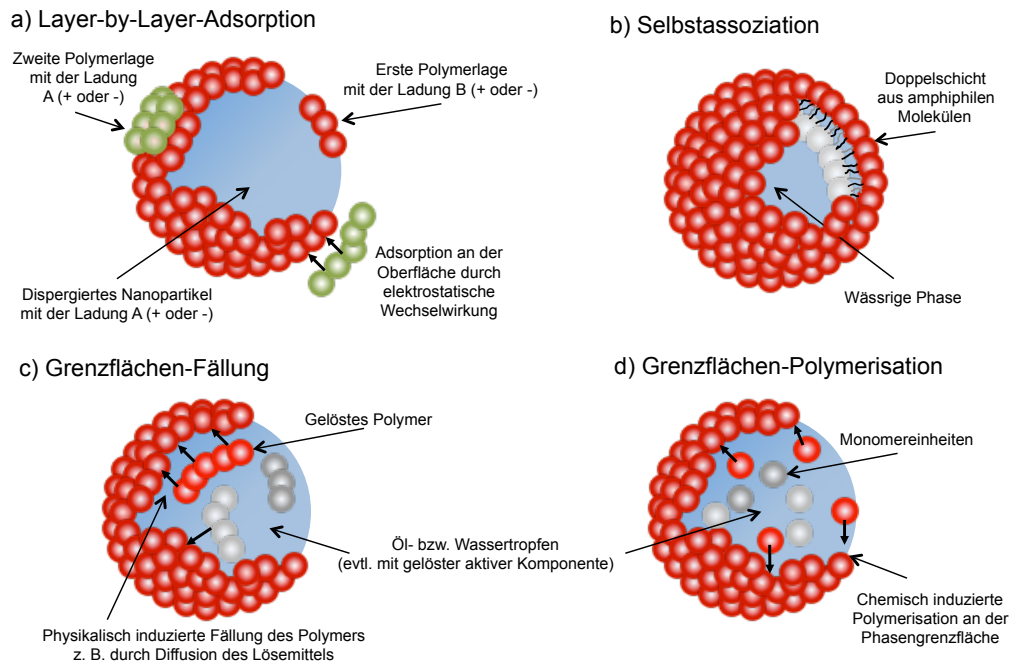


Abbildung 2.36: Schematische Darstellung der vier wichtigsten Synthesemethoden für Nanopartikel.

- Layer-by-Layer-Methode (a)
- Selbstassoziation (b)
- Grenzflächen-Fällung (c)
- Grenzflächen-Polymerisation (d)

Wichtige Verfahren zur Herstellung von Kapseln sind die Layer-by-Layer-Methode (a) und die Selbstassoziation (b). Bei der Layer-by-Layer-Methode (a) werden geladene Kettenmoleküle Lage um Lage auf Nanosphären abgeschieden, so dass sich ähnlich einer Zwiebelschale ein mehrschichtiger Aufbau der Lagen ergibt. Im Anschluss wird die Nanosphäre im Kern der Kapsel aufgelöst, so dass nun eine mehrschichtige Nanokapsel vorliegt. Die Selbstassoziation (b) führt durch selbsttätiges Aneinanderlagern von oberflächenaktiven Polymermolekülen zu polymeren Vesikeln, die als dynamische und kurzlebige Kapselstrukturen beschrieben werden können. Die Kapselmembran besteht aus einer Doppelschicht, wobei der hydrophile Molekül-Teile nach außen und der hydrophobe Teile des Moleküls nach innen zeigt, wenn als kontinuierliche Phase Wasser eingesetzt

wird. Sowohl die Grenzflächen-Fällung (c) als auch die Grenzflächen-Polymerisation (d) basieren darauf, dass zunächst einmal eine Emulsion (also die feine Verteilung von Flüssigkeitstöpfchen in einer Flüssigkeit (kontinuierliche Phase)) hergestellt wird. Die dabei erzeugten Tröpfchen bilden für den nachfolgenden Schritt die „Form“ der Kapseln. Meist bestehen die verteilten Tröpfchen aus einer organischen Phase (Öl, organisches Lösungsmittel), welche sich nicht in Wasser löst. Dann wird entweder das Monomer in der organischen Phase gelöst und z.B. durch Verminderung des Säuregrades an der Grenzfläche zur Polymerisation gebracht (Grenzflächen-Polymerisation, d), oder das bereits vorgebildete Polymer wird in der organischen Phase gelöst sodass es an der Grenzfläche ausgefällt (Grenzflächen-Fällung, c).

Auf die unter d vorgestellte Grenzflächen-Polymerisation möchte ich im Folgenden genauer eingehen.

2.5.3 Bildungstheorien der Grenzflächen-Polymerisation

Für den Bildungsmechanismus der Nanokapseln, einer Grenzflächenpolymerisation, wurden bisher zwei Theorien vorgestellt, die im Folgenden näher beschrieben werden.

2.5.3.1 Bildungstheorie nach Fallouh

Fallouh et. al. beschreibt die Bildung der Kapseln dadurch, dass das Öl in der wässrigen Phase eine Emulsion „Öl in Wasser“ (O/W-Emulsion) bildet.^[106] Dabei entstehen je nach Energieeintrag Tröpfchen, deren Größe mit dem Energieeintrag korreliert. Die Stabilisierung der Emulsion erfolgt durch amphiphile Tensidmoleküle. Die Monomermoleküle wandern zur Phasengrenze zwischen Öl und Wasser und stabilisieren diese aufgrund ihres amphiphilen Charakters.^[107] Gleichzeitig wird die Grenzfläche durch Verminderung der Grenzflächenspannung stabilisiert. An der Grenzfläche findet dann eine anionische Polymerisation statt, wobei ein Netz aus langen Polymerketten entsteht. Die Agglome-

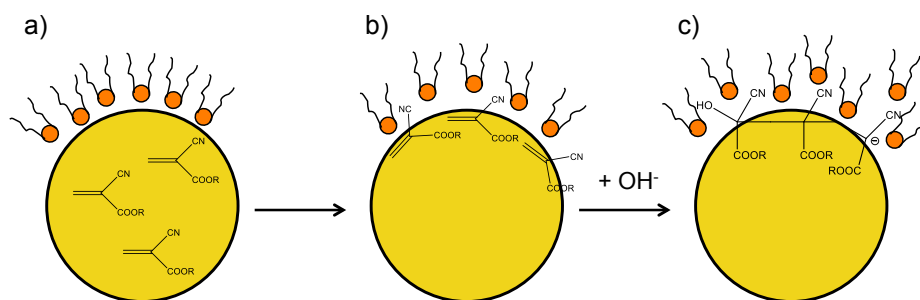


Abbildung 2.37: Schematischer Ablauf der Bildungstheorie nach Al Khouri Fallouh.

ration der Teilchen wird sterisch durch die Tensidmoleküle und elektrostatisch durch die

Ladung der Hülle (Zeta-Potential) verhindert. Die Größe der entstehenden Kapseln wird nach dieser Theorie durch die Größe der dispergierten Öltropfen bestimmt.

2.5.3.2 Bildungstheorie nach Gallardo

In der zweiten Bildungstheorie entsteht gemäß *Gallardo et. al.* nach der Injektion der organischen Phase in die wässrige Phase eine Strömung innerhalb der organischen Phase aus Ethanol und den Monomer- bzw. Oligomermolekülen (siehe auch Abbildung 2.38; Primärkonvektion).^[108] Diese Strömung läuft in Richtung der Grenzfläche der beiden

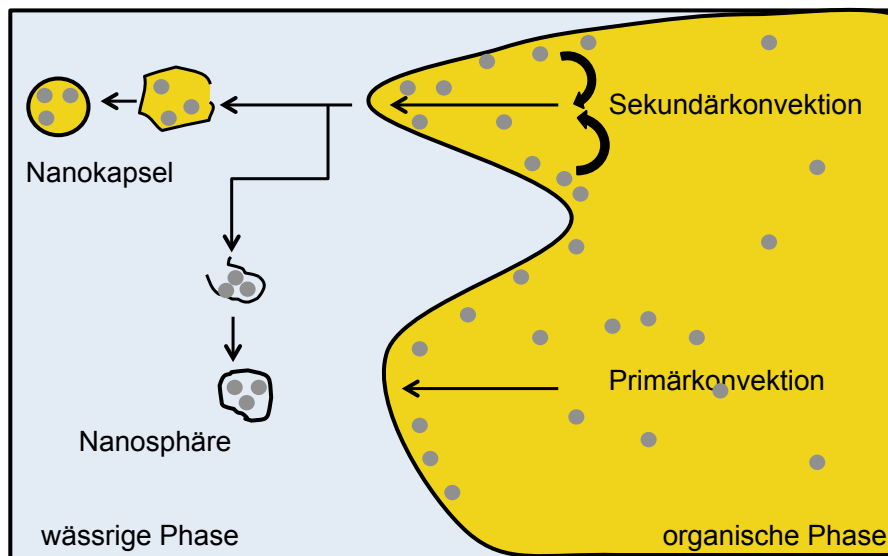


Abbildung 2.38: Schematischer Ablauf Bildungstheorie nach Gallardo.

Phasen. Auslösend für die Strömung ist vermutlich das Konzentrationsgefälle der Ethanolmoleküle zwischen organischer und wässriger Phase. Durch diese Strömungsbewegung der Ethanolmoleküle werden auch Monomer- und Oligomermoleküle zur Grenzfläche transportiert und sammeln sich an der Grenzfläche an, weil sie in der wässrigen Phase unlöslich sind. In der Grenzschicht bilden sich wegen dieses schnellen Konzentrationswachstums Turbulenzen, die auch als Marangoni-Effekt^[109] bezeichnet werden (siehe auch Abbildung 2.38; Sekundärkonvektion). Diese Turbulenzen führen zur Fragmentierung des Polymerfilms an der Phasengrenze. Als Folge der Fragmentierung entstehen Nanokapseln und Nanosphären.

Die Bildungstheorie nach *Gallardo* beachtet nicht die Effekte, die entstehen, wenn eine Vergrößerung der Phasengrenzfläche und eine damit verbundenen Verkleinerung der Grenzflächenspannung durch Zufuhr von mechanischer Energie stattfinden. Eine Veränderung des Rührwerks oder eine erhöhte Rührgeschwindigkeit, die jeweils zu höheren

Scherkräften führen, dürften damit keinen Einfluss auf die Kapselgröße haben. Werden die Synthesen mit hohem Energieeintrag, zum Beispiel durch Ultraschall oder mit Rührwerken (Rotor/Stator-System), die hohe Scherungen hervorrufen durchgeführt, verringern sich die Kapselradien.^[110]

2.5.3.3 Spontane Emulgierung

In den beiden bisher vorgestellten Bildungsmechanismen wurde durch Energiezufuhr in ein Öl/Wasser-Gemisch eine Emulsion gebildet. Der Energieeintrag bestimmt dabei u.a. die Größe der gebildeten Tröpfchen.^[110] In verschiedenen Arbeiten im Arbeitskreis Mayer wurden bisher ölgefüllte Kapselsysteme aus Alkylcyanoacrylaten mittels Rotor-Stator bzw. Ultraschall gebildet. Zur Charakterisierung der Kapselwände mittels PFG-NMR ist es notwendig inverse Kapseln, die mit Wasser gefüllt sind, zu synthetisieren. In dieser Arbeit werden wassergefüllte Alkylcyanoacrylat-Kapseln über den Effekt der spontanen Emulgierung, die auch als „Ouzo-Effekt“^[27,28] bezeichnet wird, erzeugt.

In einem System aus drei Flüssigkeiten, in welchem zwei Flüssigkeiten miteinander vollständig mischbar und zwei nur teilweise mischbar sind, tritt der Ouzo-Effekt, der in Abbildung 2.39 schematisch dargestellt ist, ein. Der Ouzo-Effekt ist ein physikalisches Phänomen, welches auftritt, ohne dass dem System Energie in Form von mechanischer Arbeit oder Temperatur zugeführt werden muss. Es ergeben sich so eine monodisperse Emulsionen, deren Tröpfchen groß genug sind, um eine Ostwaldreifung zu verzögern aber auch klein genug, um eine spontane Agglomerationen zu verhindern.

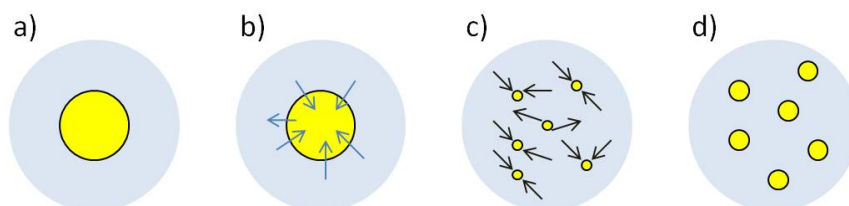


Abbildung 2.39: Kapselbildung über den Ouzo-Effekt.^[28] a) Alkohol (mit gelöstem Öl) in wässriger Phase; b) Wassermoleküle diffundieren in die Ölphase, Alkohol diffundiert in die wässrige Phase; c) Durch Übersättigung des Öls kommt es zur homogenen Tröpfchenbildung; d) Öl diffundiert in die gebildeten Tröpfchen und es bildet sich eine Emulsion.^[27]

Werden zwei begrenzt mischbare Flüssigkeiten miteinander vermischt (Abbildung 2.40) ergibt dies zwei konjugierte Mischungen von koexistierenden flüssigen Phasen, die die jeweilig gesättigte Lösung der einen Flüssigkeit in der anderen Flüssigkeit darstellen.

Wird nun die dritte Flüssigkeit hinzu gegeben, die mit den beiden anderen mischbar ist verändert dies die Löslichkeiten der beiden begrenzt mischbaren Flüssigkeiten ineinander.

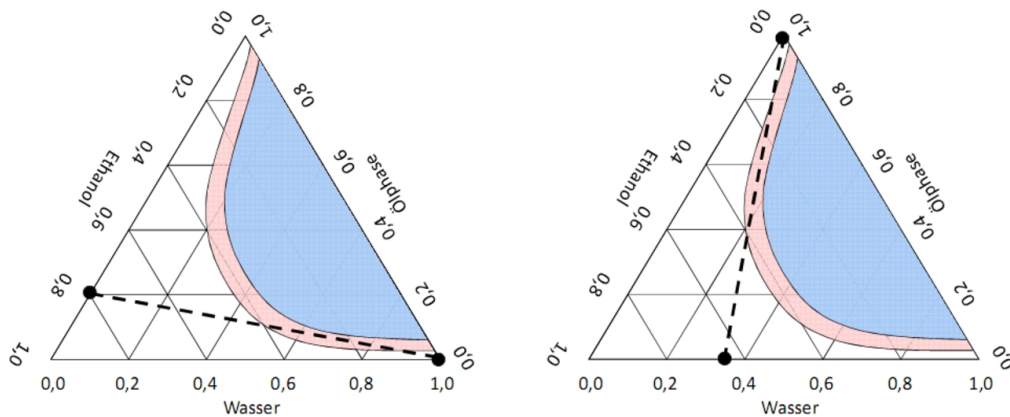


Abbildung 2.40: Schematische Darstellung eines Phasendiagramms zur Bildung von O/W -Emulsionen (links) und W/O -Emulsionen (rechts). Die Punkte markieren die Zusammensetzungen der zu mischenden Lösungen, die gestrichelte Linie die möglichen Zusammensetzungen in der Mischungszone. Im Randbereich des Zweiphasengebiets kommt es zur spontanen Entmischung unter Ausbildung einer Emulsion (Ouzo-Effekt).

Liegen die beteiligten Flüssigkeiten also in geeigneter Konzentration vor, läuft der Ouzo-Effekt völlig selbstständig ab. Es werden keine zusätzlichen Tenside benötigt, um das System zu stabilisieren oder eine schnelle Agglomeration zu verhindern. Die entstehenden Tröpfchen lassen sich über die Veränderungen in der Zusammensetzung beeinflussen. Die Tröpfchen werden umso kleiner, je größer die Differenz zwischen den Anteilen von Alkohol und Öl ist.^[27]

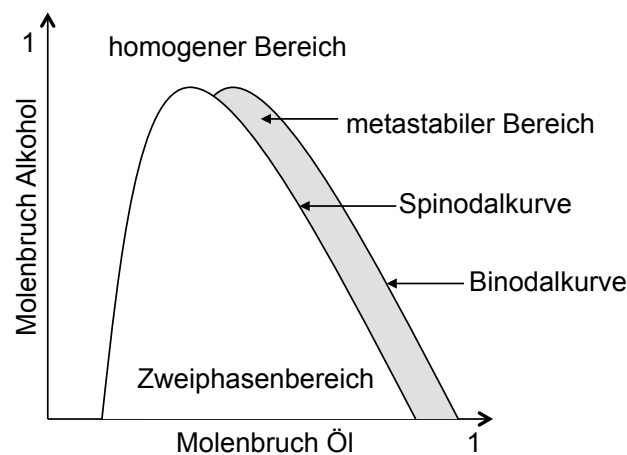


Abbildung 2.41: Phasendiagramm des Ouzo-Effekts.^[27]

In Abbildung 2.41 befindet sich oberhalb der Binodalkurve (Koexistenzbereich der konjugierten Mischungen) ein stabiler homogener Bereich. Zwischen Binodal- und Spinod-

alkurve liegt der metastabile oder auch Ouzo-Bereich des Phasendiagramms. Hier lässt sich der Ouzo-Effekt beobachten. Unterhalb der Spinodalkurve existiert ein instabiler Bereich. Sie beschreibt also die untere Grenze der thermodynamischen Stabilität des Systems.^[27] Hier entmischen sich die Flüssigkeiten.

Kapitel 3

Ergebnisse und Diskussion

3.1 Lösungsverhalten von doppelt-hydrophilen Blockcopolymeren

3.1.1 Allgemeines

Sich selbst organisierende molekulare Systeme haben aufgrund der möglichen biologischen Anwendungen ein enormes Interesse in der Forschung ausgelöst. In wässrigen Lösungen wurden nicht nur niedermolekulare Verbindungen wie Lipide^[111,112], sondern auch Makromoleküle^[113–115] eingehend untersucht.

Eine besondere Klasse von wasserlöslichen Makromolekülen, die doppelt-hydrophilen Diblockcopolymere (DHBC) haben dabei große Aufmerksamkeit erregt.^[116,117] Es handelt sich hierbei um Polymere ohne hydrophoben Block, die aus zwei hydrophilen Blöcken aufgebaut sind.

DHBC wurden intensiv als Materialien, die abhängig von ihrer Umgebung (Temperatur, pH-Wert, Luftfeuchtigkeit) reagieren^[118–121] (sogenannte „Smart-Polymers“), aber auch in ihrer Rolle bei der Mineralisierung von anorganischen Verbindungen^[116,122,123] untersucht.

Abbildung 3.1 zeigt den Aufbau einer konventionellen lyotropen Mesophase (a) und eine lytrope Phase die aus einem DHBC aufgebaut ist (b).

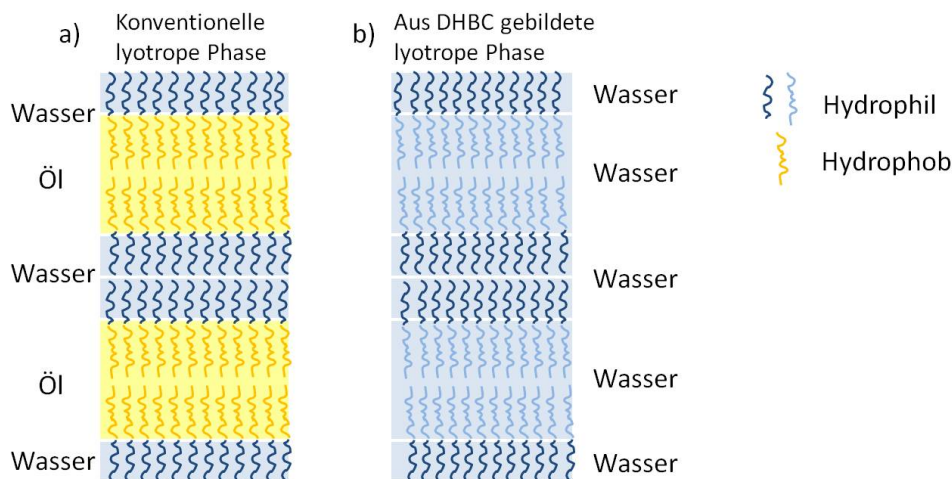


Abbildung 3.1: Schematische Darstellungen von lyotropischen Mesophasen. a) Konventionelle lyotrope Mesophase. b) Eine aus einem DHBC gebildete lyotrope Mesophase

Obwohl es sich bei DHBCs um eine faszinierende Klasse von Polymeren handelt, existieren praktisch keine Daten über das Verhalten von reinem DHBC in wässriger Lösung. In der Literatur ging man bisher davon aus, dass diese Copolymere in verdünnter Lösung, solange wie keine geeignete chemische (pH-Wert, Ionenstärke, Komplexbildung), physikalische (Temperatur, elektrische und magnetische Feld) oder biochemische (Enzyme, Liganden) Umgebung geschaffen wird, als einzelne Moleküle in einer Random-Coil-Konformation^[124] (Abbildung 3.2) vorliegen.

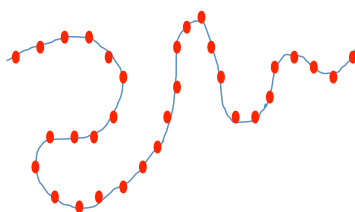


Abbildung 3.2: Schematische Darstellung der Random-Coil-Konformation.

Es gibt Untersuchungen, die DHBC-Aggregate in reinem Wasser beschreiben. Mehrere unabhängige Studien haben versucht die Aggregation auch unterhalb der unteren kritischen Lösungstemperatur (LCST) von PNIPAM in Wasser, von Polyethylenoxidblock-Poly-*N*-Isopropylacrylamid (PEO-*b*-PNIPAM) und Poly-*N*-Isopropylacryl-amid-Propf-Polyethylenoxid (PNIPAM-*g*-PEO) Co-Polymeren zu beschreiben.^[125–131] Die Arbeitsgruppe *Berlinova et al.*^[125,129] versucht dieses Verhalten darüber zu erklären, dass das hydrophobe PNIPAM bei Raumtemperatur hydrophobe Domänen durch die sehr hydrophilen PEO-Blöcke bildet und auf diese Weise Mizellen-Strukturen stabilisiert werden. Ein ähnliches Verhalten wurde von *Huang et al.*^[132] in Lösungen von Polyethylenglycol-block-Poly-[*trans*-*N*-(2-Ethoxy-1,3-dioxan-5-yl-acrylamid)] (PEG-*b*-PtNEA) untersucht

und bestätigt. Unterhalb seiner LCST zeigt das von *Huang* untersuchte Polymer eine bimodale Verteilung in der dynamischen Lichtstreuung (DLS), was vermutlich auf die Bildung von Agglomeraten in der Lösung zurückzuführen ist. Der PtNEA-Block verursacht vermutlich diese Agglomeration, da das PtNEA-Homopolymer ebenfalls unterhalb seines LCST in Wasser Agglomerate bildet. Aus der Auswertung der Intensitäten im DLS-Experiment folgern die Autoren weiterhin, dass der Gewichtsanteil der Aggregate sehr klein im Vergleich zu den einzelnen, gelösten Ketten ist.

Ke et al.^[124] untersuchten Aggregate in Wasser, die von einem Polyethylenglycol-block-Poly-*N,N*-Dimethylacrylamid (PEG-*b*-PDMA) Blockcopolymer gebildet werden. Die Aggregate zeigen eine schwache Konzentrations- und Temperaturabhängigkeit sowie einen gegenläufigen Salzeffekt und stehen im Gleichgewicht mit den jeweiligen Monomeren. Untersuchungen dieser Aggregate bei unterschiedlichen Bedingungen führten zu dem Schluss, dass die treibende Kraft zur Bildung von Aggregaten für Di-Blöcke vor allem durch ihre unterschiedlichen Fähigkeiten, mit Wasser Wechselwirkungen einzugehen, verursacht wird.

In konzentrierter Lösung bilden Polyethylenoxid-block-Poly-2-methyl-2-oxazolin (PEO-*b*-PMOXA) Copolymere, sowohl in Gegenwart als auch bei Anwesenheit von Salz, einzigartige Wasser-in-Wasser (*W/W*) Mesophasen.^[133] Oberhalb einer Polymerkonzentration von ca. 0,5 Gew.-% in Wasser liegen sie in Form klebriger und doppelbrechender Feststoffe vor. In einer Studie von Armes fand man in konzentrierten wässrigen Lösungen von Polyethylenoxid-block-Poly-2-Methacryloyloxy-Ethylphosphorylcholin (PEO-*b*-PMPC) Di-Block-Copolymeren eine Reihe wohldefinierter raumzentrierter kubischer, hexagonaler oder lamellarer lyotroper Phasen. Die Autoren berichten vom Auftreten doppelsträngiger hydratisierter lamellarer Phasen, in denen beide Polymerblöcke in unterschiedlichem Ausmaß hydratisiert vorliegen.^[134]

3.1.2 Ergebnisse

3.1.2.1 NMR Experimente

Abbildung 3.3 zeigt den Zerfall des PEO-Signals und des Glucosemoleküls als Stack-Plot in einer PEO_{107} - $PMOXA_{112}$ -Probe.

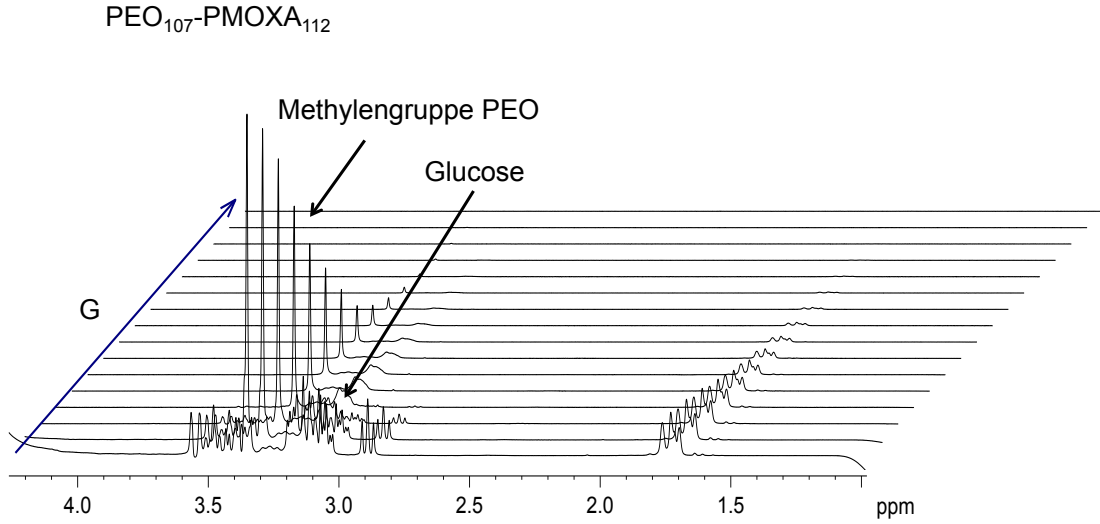


Abbildung 3.3: Zerfall der Signale bei Erhöhung der Gradientenstärke G in einer PEO_{107} - $PMOXA_{112}$ -Probe.

Zunächst wird das Glucose-Signal, welches bei 3,126 ppm identifiziert wurde, betrachtet. In Abbildung 3.4 A und C sind deutlich zwei verschiedene Fraktionen der Glucosemoleküle in der Lösung erkennbar. Die frei diffundierenden Moleküle in der Lösung entsprechen dabei dem anfänglichen steilen Zerfall und eine kleinere Fraktion entspricht Glucosemolekülen mit begrenzter (gehinderter) Selbstdiffusion. Dieser Anteil der Glucosemoleküle repräsentiert den Anteil der Moleküle die in das Polymer eingekapselt (angedeutet durch den flachen Teil der Kurve) sind. Für die freie Diffusion der Glucosemoleküle kann ein Anteil von $\ln(I/I_0) \approx -6$ für PEO_{107} - $PMOXA_{64}$ und $\approx -5,5$ für PEO_{107} - $PMOXA_{112}$ abgeschätzt werden.

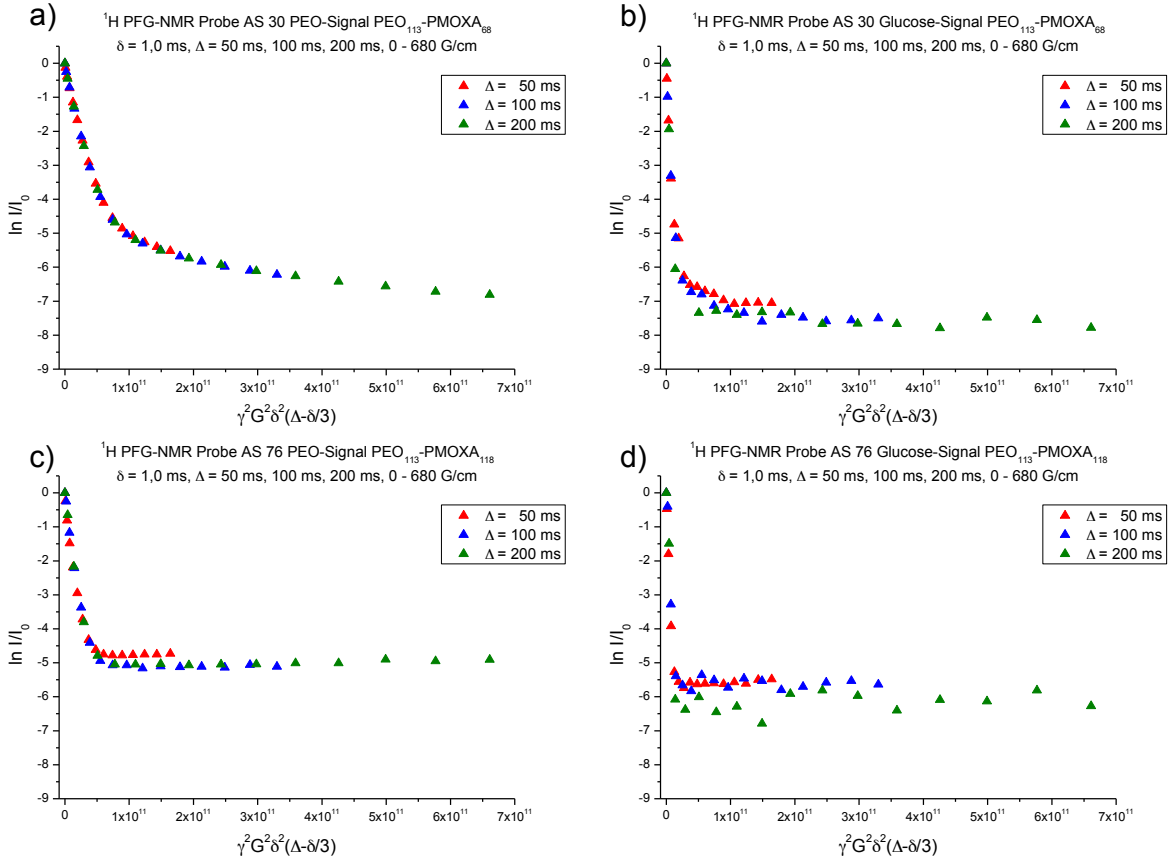


Abbildung 3.4: PFG-NMR Auswertung des Glucose- und des Polymersignals. A) Selbstdiffusion von Glucose in einer Lösung von $PEO_{107} - PMOXA_{64}$ -Molekülen, B) Selbstdiffusion von $PEO_{107} - PMOXA_{64}$ -Molekülen in einer Lösung von $PEO_{107} - PMOXA_{64}$, C) Selbstdiffusion von Glucose in einer Lösung von $PEO_{107} - PMOXA_{112}$ -Molekülen und D) Selbstdiffusion von $PEO_{107} - PMOXA_{112}$ -Molekülen in einer Lösung von $PEO_{107} - PMOXA_{112}$ -Molekülen. $T = 298$ K. ^[135]

Der Volumenanteil der verkapselten Glucose-Fractionen kann aus einer Extrapolation der Plateaus in Abbildung 3.4 A und C abgeschätzt werden. Die Schnittpunkte mit der Ordinatenachse in der Nähe von $\ln(I/I_0) \approx -6$ und $-5,5$ erfassen die ungefähren relativen Beiträge der verkapselten Fraktionen, bei einer Auftragung gegen I/I_0 , von etwa e^{-6} mit 0,0025 % bei $PEO_{107} - PMOXA_{64}$ und $I/I_0 \approx e^{-5,5}$ mit 0,004 % in der $PEO_{107} - PMOXA_{112}$ -Probe. Die flachen Abschnitte der Plateaus repräsentieren 0,25 bzw. 0,4 mol%, wobei die gesamte Glucose auch noch eine begrenzte Selbstdiffusion erfährt. Der Wert der Steigung der eingekapselten Moleküle, der den negativen Diffusionskoeffizienten entspricht, ist kompatibel mit der Brownschen Bewegung von Kugeln mit einem Durchmesser von ca. 100 nm. ^[5]

Die PFG-NMR-Experimente ermöglichen auch eine Abschätzung der Permeabilität der Aggregate. Wenn der Abstand Δ zwischen den beiden Gradientenpulsen erhöht wird, ist

im Vergleich von freien und gehinderten Glucose-Molekülen erkennbar, dass die Echosignale für die verkapselten Spezies eine charakteristische Abnahme aufweisen. Die entsprechenden Daten zeigen keine signifikante Abhängigkeit von Δ in einem Bereich zwischen 50 und 200 ms. Dies legt nahe, dass der molekulare Austausch von Glucose zwischen verbundener und freier Spezies innerhalb dieser Zeitspanne vernachlässigbar ist.

Eine analoge Auswertung der Echo-Intensitäten erfolgt auch für die Wasserstoffatome des Polymers (den Methylengruppen des PEO) bei 3,497 ppm. Diese erlaubt eine Quantifizierung des Anteils an Polymer, welches sich an der Bildung von Aggregaten beteiligt und zu einem gegebenen Zeitpunkt für den Wechsel zwischen dem freien und dem verkapselten Zustand zur Verfügung steht. Im Fall von $PEO_{107}\text{-}PMOXA_{64}$ ist es schwer, die mobile von der immobilen Fraktion zu trennen, denn es gibt keinen klaren Übergang zwischen den beiden Graphen (siehe Abbildung 3.4 B). In einer groben Schätzung kann der Schnittpunkt nahe bei $I/I_0 \approx e^{-4} \approx 0,018$ lokalisiert werden. Dies bedeutet, dass 1,8% des Polymers Aggregate bildet, während 98,2% als einzelne Polymerketten vorliegen. Im Falle von $PEO_{107}\text{-}PMOXA_{112}$, ist diese Spreizung viel klarer (Abbildung 3.4 D). Der Schnittpunkt bei $I/I_0 \approx e^{-5} \approx 0,0067$ zeigt, dass 0,67% des gesamten Polymers an Aggregaten beteiligt sind. In beiden Fällen ist der Austausch zwischen den freien und den gehinderten Anteil relativ langsam. Es ist kein signifikanter Verlust in der Echointensität innerhalb eines Zeitfensters für die Diffusion von bis zu 200 ms zu erkennen.

3.1.3 Diskussion

Es wurde das Verhalten von zwei wasserlöslichen PEO-PMOXA Blockcopolymeren in wässriger Lösung untersucht. Die PFG-NMR (Abbildung 3.4) zeigt, dass sich ein Gleichgewicht zwischen einzelnen Ketten und Aggregaten mit einer Aggregat-Fraktion die unter 2 Mol% liegt einstellt. Die Ergebnisse unterstützen somit eine frühere Studie von *Huang et al.*^[132] in der PEG-b-PtNEA Blockcopolymer-Lösungen untersucht wurden, in der ebenfalls die Bildung von Aggregaten beobachtet wurde. Ähnlich wie bei unserer Untersuchung war auch hier die Summe der Konzentration sehr gering.

Die Komponenten der hier untersuchten Polymere (PEO und PMOXA) sind beide wasserlöslich, aber chemisch unterschiedlich. Eine wichtige zu klärende Frage ist daher, ob ein Block signifikant stärker hydrophil ist als die anderen. Eine frühere Studie^[124] beschreibt, dass die beiden Blöcke eine deutlich unterschiedliche Fähigkeit zur Wechselwirkung mit Wasser haben, was dann zu einer stark bevorzugten Wasseraufnahme durch einen der Blöcke führen könnte. Dies führt dann wiederum zu einem Wasser-Gradienten in den

resultierenden Aggregaten und damit zu inkompatiblen Blöcken. Um hydrophile Differenzen zwischen den Blöcken zu bewerten, wurden am MPI-Golm in der Arbeitsgruppe Prof. Taubert die PEO- und PMOXA-Homopolymere unter kontrollierter Atmosphäre Wasseraufnahme-Experimenten unterworfen, die Ergebnisse zeigt Abbildung 3.5.

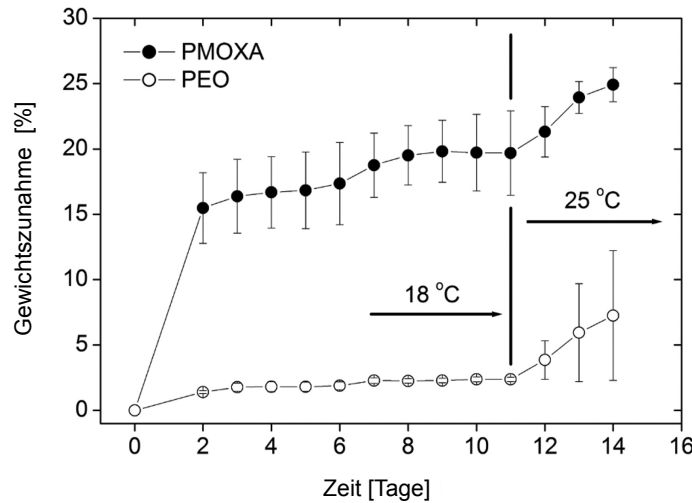


Abbildung 3.5: Experimente zur Wasseraufnahme von PEO und POMXA.^[135]

Tatsächlich nimmt PMOXA bis zu etwa 10-mal mehr Wasser (in Gew.%) als PEO bei 18° C auf. Beide Polymere zeigen eine erhöhte Wasseraufnahme bei 25° C. Die Experimente zeigen auch, dass PEO weniger anfällig ist für die Wasseraufnahme. Vermutlich ist die in etwa gleiche Wasseraufnahme bei 25° C auf die Tatsache zurückzuführen, dass die Polymere bereits zu einem gewissem Umfang gesättigt sind.

Insgesamt zeigen die Experimente, dass in PEO-PMOXA-Copolymeren mit zwei hydrophilen Blöcken ein Block (PMOXA) viel mehr Wasser als der andere (PEO) aufnehmen kann. Dies entspricht (auf einer makroskopischen Ebene) der Hypothese die oben beschrieben wurde.^[124] Die aktuellen Daten deuten an, dass Polymeraggregate sich nicht durch Entropiegewinn bilden, wie es im Fall für amphiphile Blockcopolymeren beschrieben wurde. Da die Polymere hydrophil sind, werden sie wahrscheinlich keine Wassermoleküle freisetzen (zumindest keine wesentliche Menge, auch nicht im PEO-Block) weshalb der entropische Beitrag zur Aggregation vermutlich nur minimal ist. Da das PMOXA mehr Wassermoleküle als PEO bindet, postulieren wir (und *Ke et al.*^[124] und *Blanazs et al.*^[134]) die Anwesenheit von zwei „Phasen“, die unterschiedliche Mengen von Wassermolekülen aufgenommen haben. Eine solche Anordnung könnte als „abgestufte Hydrophilie“ („graded hydrophilicity“) bezeichnet werden.^[135]

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass allein die Unterschiede in der Hydrophilie ausreichend sind, um die Selbstorganisation von doppelt-hydrophilen Diblockcopolymeren in wässriger Lösung zu steuern, lässt die weitere Untersuchung der kontrollierten Selbstorganisation von doppel-hydrophilen Blockcopolymeren auf spannende Ergebnisse in der Zukunft hoffen.

3.2 Untersuchung von Hydrogelen aus Phosphatidylcholin

3.2.1 Allgemeines

In wässrigen Lösungen können Phosphatidylcholin (PC)-Moleküle Dispersionen aus kleinen Partikeln bilden.^[136–140] Oberhalb der Schmelztemperatur T_m des PC können die Doppelschichten Wasser zur Solvation der PC Kopfgruppen einlagern. Die PC-Doppelschichten sind dann durch dünne wässrige Doppelschichten von etwa denselben Dicken wie die der PC -Doppelschichten getrennt.^[141] Dispersionen solcher Phasen können durch verschiedene Verfahren wie z.B. Extrusionsverfahren^[142], Ultraschall^[143] oder Auflösen der PC in Lösungsmitteln, die in Wasser löslich sind und mit Wasser gemischt werden^[144] können, in Vesikeldispersionen umgewandelt werden. Song et al haben gezeigt, dass die Doppelschichten in den L_α -Phasen zu großen Abständen von bis zu 100 nm quellen, wenn Lösungsmittel zu den wässrigen Lösungen zugegeben werden, die die hydrophoben Wechselwirkung nicht ändern aber den Brechungsindex der wässrigen Phase erhöhen.^[145] Durch die übereinstimmenden Brechungsindices von Lösungsmittel und Doppelschichten bilden sich beim Quellen der Partikel einphasige transparente L_α -Phasen aus. Der Grund für die Quellung nach Zugabe geeigneter Lösemittel ist die Abnahme der Hamaker-Konstante für die Anziehung zwischen den Doppelschichten.^[146] Im Fall der Übereinstimmung der Brechungsindices ist die Anziehung zwischen den Doppelschichten so klein, dass sie durch die abstoßenden Kräfte zwischen den Doppelschichten (repulsive undulation forces) überwunden wird. Dieses Verhalten konnte mit mehreren Co-Solventien wie z.B. Glycerin, DMSO, Polyhydroxyverbindungen wie Glucose in L_α -Phasen aus Block-Copolymeren, Tensiden und Lecithin nachgewiesen werden. Kürzlich wurde gezeigt, dass solche stark gequollenen L_α -Phasen, die nur ein paar Prozent Phosphatidylcholin enthalten, gelieren, wenn die Temperatur der Proben unter der Schmelztemperatur T_m des PC heruntergekühlt wird.^[147]

Der Grund für diese Gelierung ist die Bildung eines dreidimensionalen Netzwerks von multilamellaren Vesikeln (MLV), welches dünne Doppelschichten im kristallinen Zustand bildet. Offensichtlich sind die kristallinen Doppelschichten viel steifer als die Doppelschichten im flüssig-kristallinen Zustand und aus diesem Grund nicht mehr wellenförmig.^[148] Die Abstoßung zwischen den Doppelschichten verschwindet und es bilden sich punktuelle Kontakte zwischen den Vesikeln. Leitfähigkeitsdaten über solche Phasen in Gegenwart von Salz deuten an, dass sich die Leitfähigkeit bei der Gelbildung drastisch verringert.

Es wird erwartet, dass diese Verringerung hauptsächlich durch den Verlust von Permeabilität der Doppelschichten für kleine Ionen verursacht wird. Weiterhin ist davon auszugehen, dass sich die Permeabilität der Doppelschichten auch für Wasser und andere kleine neutrale Moleküle ändert.

Daher sollte es möglich sein, Lösungsmittelmoleküle innerhalb und außerhalb der Vesikel durch gepulste-Feldgradient-NMR-Messungen (PFG-NMR)^[149–151] getrennt zu erfassen. Im Folgenden wird daher das Diffusionsverhalten von *1,3*-Butylenglykol, *1,2*-Propylenglykol und Wasser in verschiedenen Phasenzuständen des beschriebenen Systems untersucht.

3.2.2 Ergebnisse 1,3-Butylenglykol

Alle Proben wurden mittels PFG-NMR-Messungen untersucht. Die resultierenden Echo-kurven der L_α -Phasen (bei $T = 332\text{ K}$) verschiedener Zusammensetzungen sind in Abbildung 3.6 dargestellt.

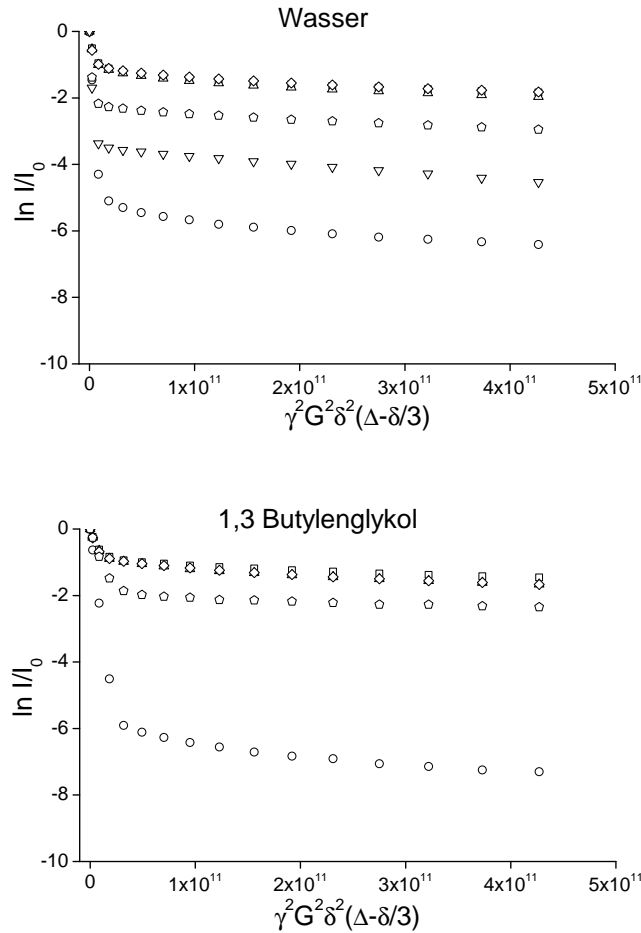


Abbildung 3.6: PFG-NMR-Echozerfallskurven für Wasser (oben) und 1,3-Butylenglykol (unten) bei verschiedenen Konzentrationen BG/G mit den Zusammensetzungen 10/0 (Kreise), 8/2 (Quadrate), 6/4 (Dreiecke), 4/6 (Rauten), 2/8 (Fünfecke) und 0/10 (invertierte Dreiecke) in der L_α -Phase bei 332 K .^[152]

Alle in Abbildung 3.6 gezeigten Messungen beziehen sich auf eine Diffusionszeit von $\Delta = 50\text{ ms}$ und die relativen Echointensitäten I/I_0 sind für Wasser (rechts) und 1,3-Butylenglykol (links) aufgeführt. Im Falle einer freien Diffusion der Moleküle resultiert als Graph bei der Auftragung von $\ln I/I_0$ vs. dem Parameter $\gamma^2 G^2 \delta^2 \cdot (\Delta - \delta/3)$, eine gerade Linie mit einer Steigung, die der negativen Selbstdiffusionskonstanten entspricht. Alle Graphen in Abbildung 3.6 zeigen das Vorhandensein von zwei Fraktionen der jeweils beobachteten Moleküle. Eine mobile Fraktion, die freie Diffusion zeigt (erster, steiler Teil

der Zerfallskurve) und eine mehr oder weniger unbewegliche, eingekapselte (zweiter, flacher Teil der Zerfallskurve) gehinderte Fraktion. Die Höhe des Schnittpunktes des flachen Teils jeder Zerfallskurve mit der I/I_0 -Achse repräsentiert die relative Menge der gehinderten Moleküle, die in dem eingekapselten Zustand über den vollen Beobachtungszeitraum Δ beobachtet werden können (Verkapselungseffizienz). Es sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den entsprechenden Anteilen an Wasser und 1,3-Butylenglykol (Abbildung 3.6) bei den vermessenen Proben zu beobachten.

In Abwesenheit von Glycerin (Verhältnis von 1,3-Butylenglykol und Glycerin 10/0), ist der eingekapselte Anteil p_b sehr klein. Aus der Extrapolation des flachen Teils der Abklingkurve für $\Delta = 50$ ms, ergibt sich für p_b ein Wert von ca. 0,002, was bedeutet, dass nur etwa 0,2% der beobachteten Moleküle im eingekapselten Zustand vorliegen. In Gegenwart von Glycerin steigt der Anteil an verkapselten Molekülen dramatisch an. Für die 1,3-Butylenglykol/Glycerin Mischungsverhältnisse 8/2, 6/4, und 4/6, liegen die geschätzten Werte für p_b bei etwa 0,3, was bedeutet, dass ca. 30% der 1,3-Butylenglykol und Wassermoleküle in kleinen Volumina wie Vesikeln eingekapselt sind. Bei höheren Konzentrationen von Glycerin, wird der Wert für p_b etwas reduziert. Bei einem Mischungsverhältnis 1,3-Butylenglykol/Glycerin von 2/8 sind noch ca. 10% der beobachteten Moleküle verkapselt, und für die Zusammensetzung 0/10 liegt der Wert bei 2,5%. Die daraus resultierende Abhängigkeit zwischen der Zusammensetzung und den eingekapselten Molekülen ist in Abbildung 3.7 dargestellt.

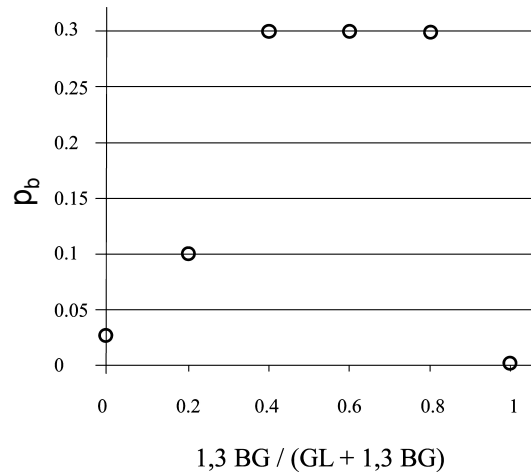


Abbildung 3.7: Verkapselungseffizienz p_b in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Proben.^[152]

Die Abbildungen 3.8 und 3.9 zeigen Echozerfallskurven unter Variation der Diffusionszeit Δ für 1,3-Butylenglykol (linke Spalte) und Wasser (rechte Spalte). Auch hier weisen alle Zerfallskurven einen steilen Teil neben einem flacheren Abschnitt auf, was die Anwesenheit einer mobilen Fraktion neben einer teilweise immobilisierten Fraktion zeigt.

Zusätzlich können die charakteristischen Abhängigkeiten der flachen Abschnitte von der Dauer Δ beobachtet werden.

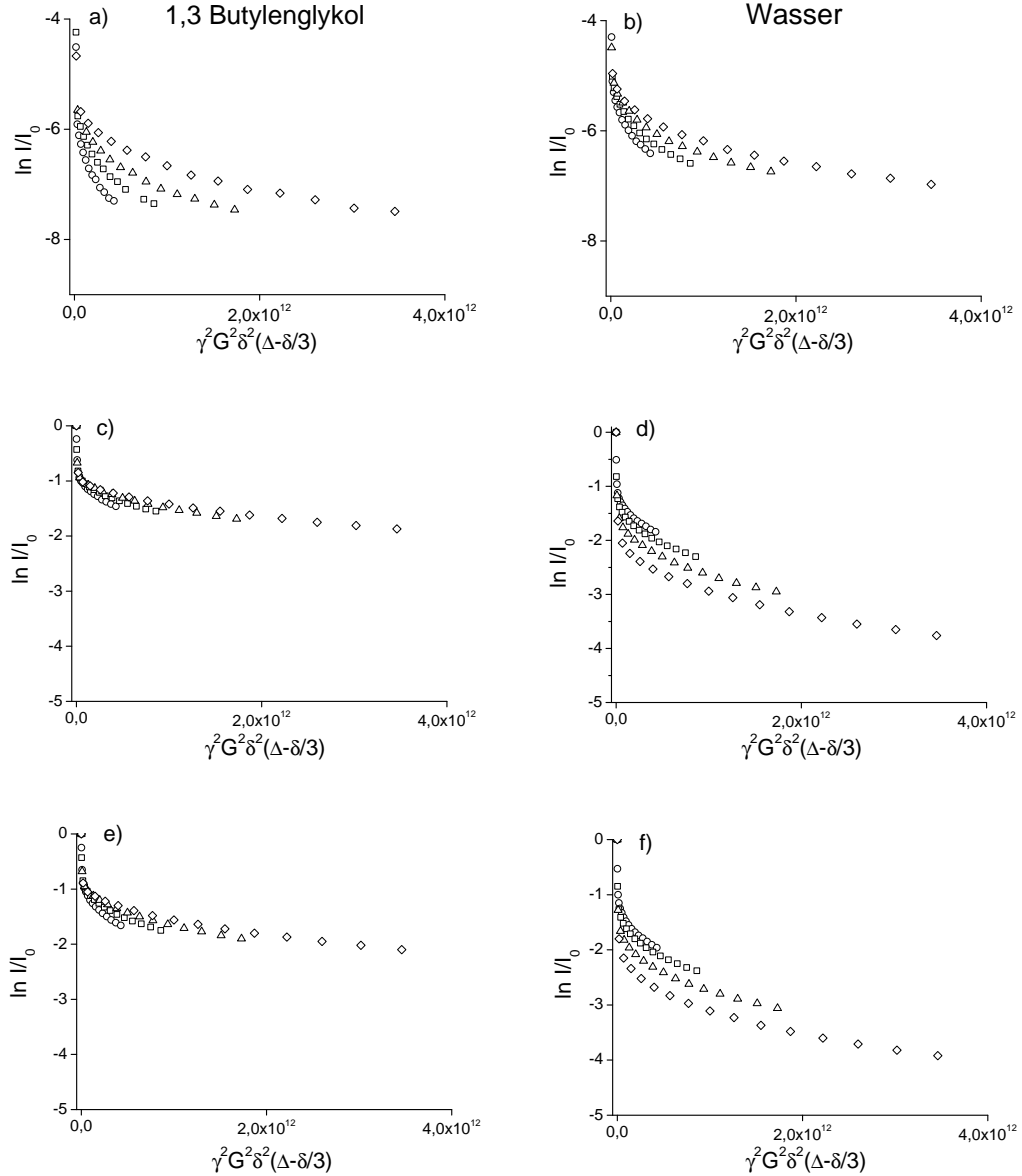


Abbildung 3.8: Echozerfallskurven unter Variation der Diffusionszeit für Wasser (rechts) und 1,3-Butylenglykol (links) der L_α -Phasen bei verschiedenen Konzentrationen BG/G mit den Zusammensetzungen 10/0 (a und b), 8/2 (c und d) und 6/4 (e und f) bei 332 K. Die Diffusionszeit Δ wurde zwischen 50 ms und 400 ms variiert (50 ms (Kreise); 100 ms (Quadrate); 200 ms (Dreiecke); 400 ms (Rauten))^[152].

Nachfolgenden Tabellen enthalten die Diffusionskonstanten für die gehinderte (D_b) und für die freie Diffusion (D_a) bei verschiedenen Diffusionszeiten Δ und variabler Zusammensetzung der vermessenen Proben. In Tabelle 3.1 sind die Diffusionskonstanten für Wasser zusammengefasst.

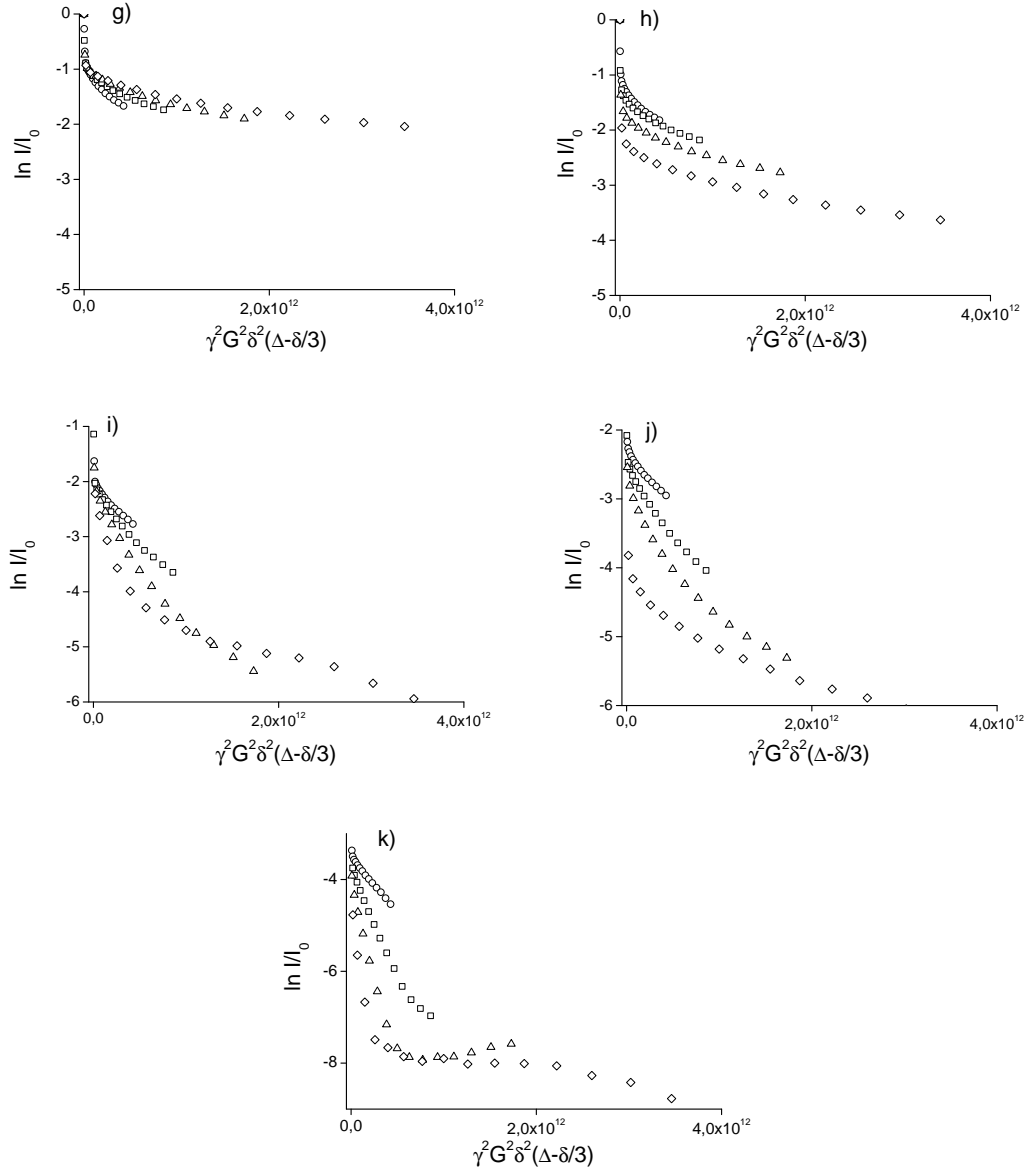


Abbildung 3.9: Echozerfallskurven unter Variation der Diffusionszeit für Wasser (rechts) und 1,3-Butylenglykol (links) der L_α -Phasen bei verschiedenen Konzentrationen BG/G mit den Zusammensetzungen 4/6 (g und h), 2/8 (i und j) und 0/10 (k) bei 332 K. Die Diffusionszeit Δ wurde zwischen 50 ms und 400 ms variiert (50 ms (Kreise); 100 ms (Quadrate); 200 ms (Dreiecke); 400 ms (Rauten))^[152].

Tabelle 3.1: Diffusionskonstanten in m^2/s für die freie (D_a) und gehinderte (D_b) Diffusion von Wasser in Abhängigkeit des Mischungsverhältnisses von 1,3-Butylenglycol/Glycerin bei verschiedenen Diffusionszeiten Δ . Die Werte für D_a wurden aus der Steigung der ersten 4 Messpunkte berechnet. Die Die Werte für D_b wurden aus der Steigung der letzten 4 Messpunkte berechnet.^[152]

Volumenanteil 1,3 BG / Glycerin	freie Diffusion, D_a [m^2/s]			
	$\Delta = 50$ ms	$\Delta = 100$ ms	$\Delta = 200$ ms	$\Delta = 400$ ms
0/10	$2,37 \cdot 10^{-10}$	$2,18 \cdot 10^{-10}$	$1,35 \cdot 10^{-10}$	$6,35 \cdot 10^{-11}$
2/8	$1,05 \cdot 10^{-10}$	$6,44 \cdot 10^{-11}$	$4,04 \cdot 10^{-11}$	$2,55 \cdot 10^{-11}$
4/6	$5,60 \cdot 10^{-11}$	$3,18 \cdot 10^{-11}$	$1,94 \cdot 10^{-11}$	$1,02 \cdot 10^{-11}$
6/4	$5,27 \cdot 10^{-11}$	$3,02 \cdot 10^{-11}$	$1,84 \cdot 10^{-11}$	$1,19 \cdot 10^{-11}$
8/2	$1,03 \cdot 10^{-10}$	$5,20 \cdot 10^{-11}$	$2,93 \cdot 10^{-11}$	$2,10 \cdot 10^{-11}$
10/0	$1,70 \cdot 10^{-10}$	$8,91 \cdot 10^{-11}$	$4,66 \cdot 10^{-11}$	$3,49 \cdot 10^{-11}$

Volumenanteil 1,3 BG / Glycerin	gehinderte Diffusion, D_b [m^2/s]			
	$\Delta = 50$ ms	$\Delta = 100$ ms	$\Delta = 200$ ms	$\Delta = 400$ ms
0/10	$1,33 \cdot 10^{-12}$	$7,59 \cdot 10^{-13}$	$3,68 \cdot 10^{-13}$	$2,08 \cdot 10^{-13}$
2/8	$9,21 \cdot 10^{-13}$	$6,40 \cdot 10^{-13}$	$3,88 \cdot 10^{-13}$	$2,51 \cdot 10^{-13}$
4/6	$1,06 \cdot 10^{-12}$	$6,53 \cdot 10^{-13}$	$4,09 \cdot 10^{-13}$	$2,59 \cdot 10^{-13}$
6/4	$9,21 \cdot 10^{-13}$	$5,51 \cdot 10^{-13}$	$3,48 \cdot 10^{-13}$	$2,08 \cdot 10^{-13}$
8/2	$1,19 \cdot 10^{-12}$	$1,27 \cdot 10^{-12}$	$7,24 \cdot 10^{-13}$	$3,85 \cdot 10^{-13}$
10/0	$2,37 \cdot 10^{-12}$	$2,05 \cdot 10^{-12}$	$4,58 \cdot 10^{-13}$	$5,53 \cdot 10^{-13}$

In Tabelle 3.2 sind die Diffusionskonstanten für 1,3-Butylenglykol aufgeführt.

Tabelle 3.2: Diffusionskonstanten in m^2/s für die freie (D_a) und gehinderte (D_b) Diffusion von 1,3-Butylenglykol (1,3 BG) in Abhängigkeit des Mischungsverhältnisses von 1,3-Butylenglykol/Glycerin bei verschiedenen Diffusionszeiten Δ . Die Werte für D_a wurden aus der Steigung der ersten 4 Messpunkte berechnet. Die Werte für D_b wurden aus der Steigung der letzten 4 Messpunkte berechnet.^[152]

Volumenanteil 1,3 BG / Glycerin	freie Diffusion, D_a [m^2/s]			
	$\Delta = 50$ ms	$\Delta = 100$ ms	$\Delta = 200$ ms	$\Delta = 400$ ms
0/10	$2,45 \cdot 10^{-10}$	$1,54 \cdot 10^{-10}$	$1,57 \cdot 10^{-10}$	$2,88 \cdot 10^{-11}$
2/8	$4,40 \cdot 11^{-10}$	$2,27 \cdot 10^{-11}$	$1,10 \cdot 10^{-11}$	$5,57 \cdot 10^{-12}$
4/6	$4,36 \cdot 11^{-11}$	$2,35 \cdot 10^{-11}$	$1,14 \cdot 10^{-11}$	$5,77 \cdot 10^{-12}$
6/4	$4,62 \cdot 11^{-11}$	$2,38 \cdot 10^{-11}$	$1,11 \cdot 10^{-11}$	$5,61 \cdot 10^{-12}$
8/2	$1,04 \cdot 10^{-10}$	$5,05 \cdot 10^{-11}$	$2,45 \cdot 10^{-11}$	$1,60 \cdot 10^{-11}$
10/0	—	—	—	—

Volumenanteil 1,3 BG / Glycerin	gehinderte Diffusion, D_b [m^2/s]			
	$\Delta = 50$ ms	$\Delta = 100$ ms	$\Delta = 200$ ms	$\Delta = 400$ ms
0/10	$1,59 \cdot 10^{-12}$	$8,14 \cdot 10^{-13}$	$4,17 \cdot 10^{-13}$	$2,70 \cdot 10^{-13}$
2/8	$8,44 \cdot 10^{-13}$	$4,41 \cdot 10^{-13}$	$2,69 \cdot 10^{-13}$	$1,51 \cdot 10^{-13}$
4/6	$1,07 \cdot 10^{-12}$	$5,74 \cdot 10^{-13}$	$3,06 \cdot 10^{-13}$	$1,82 \cdot 10^{-13}$
6/4	$1,07 \cdot 10^{-12}$	$5,63 \cdot 10^{-13}$	$3,15 \cdot 10^{-13}$	$1,64 \cdot 10^{-13}$
8/2	$1,40 \cdot 10^{-12}$	$1,29 \cdot 10^{-12}$	$1,11 \cdot 10^{-12}$	$6,14 \cdot 10^{-13}$
10/0	—	—	—	—

In Abwesenheit von Glycerin (Abb 3.8 a, b) ist die Steigung von des flachen Teils der Zerfallskurve stark von Δ abhängig. Sowohl für Wasser als auch für 1,3-Butylenglykol ist die absolute Steigung für $\Delta = 400$ ms mindestens zweimal kleiner als die für $\Delta = 50$ ms. Das bedeutet, dass die scheinbaren Selbstdiffusionskoeffizienten des eingekapselten Anteils größer werden für kurze Diffusionszeiten Δ . Die Beobachtung ist typisch für eine gehinderte Selbstdiffusion. Dies kann leicht unter der Annahme einer Verkapselung der beobachteten Moleküle in mikrometergroßen Volumina erläutert werden. In sehr kurzen Beobachtungszeiten kommen nur wenige Moleküle in Kontakt mit den Diffusionsbarrieren (Vesikellwand), daher ähnelt das beobachtete Diffusionsmuster dem für die freie Diffusion. Mit zunehmenden Beobachtungszeitraum erfahren die diffundierenden Moleküle mehr Kontakte mit den Barrieren, daher wird die Selbstdiffusionskonstante kleiner. Aus der Diskussion von Abbildung 3.6 geht allerdings auch hervor, dass der Anteil der verkapselten Moleküle mit $p_b = 0,2$ % sehr klein ist. Für die 1,3-Butylenglykol/Glycerin Zusammensetzungen von 8/2, 6/4, und 4/6 ist eine gehinderte Diffusion, wie in Abbildung ?? (a) dargestellt, für 1,3-Butylenglykol zu erkennen. Mit steigenden Diffusionszeiten Δ (Abbildung 3.8 c), e) und Abbildung 3.9 g)) verringert sich das Plateau für die gehinderte Diffusion.

Für das Wassersignal ist die Situation ganz anders (Abbildung 3.8 d) und Abbildung 3.9 f) und h)). Hier verringern sich die extrapolierten Werte für den flachen Teil der Zerfallskurven mit zunehmendem Δ , während die Steigungen in etwa gleich bleiben. Dies deutet auf eine signifikante Durchlässigkeit der Diffusionsbarrieren hin: Mit zunehmender Beobachtungszeit, verbleiben weniger der beobachteten Moleküle im eingekapselten Zustand, was dann zu einer Abnahme des scheinbaren verkapselten Anteils mit zunehmenden Δ führt. Die mittlere Verweilzeit von Wassermolekülen lässt sich mit einem Least-Square-Fit-Verfahren auf dem Satz von Zerfallskurven berechnen.^[153] Für Diagramm 3.9 f), kann eine Halbwertszeit von $300 \text{ ms} \pm 20 \text{ ms}$ abgeschätzt werden. Über das Least-Square-Fit-Verfahren, wie in Abbildung 3.10 beispielhaft für 3.8 f aufgezeigt, wurde eine mittleren Verweilzeit von $430 \text{ ms} \pm 25 \text{ ms}$ berechnet.

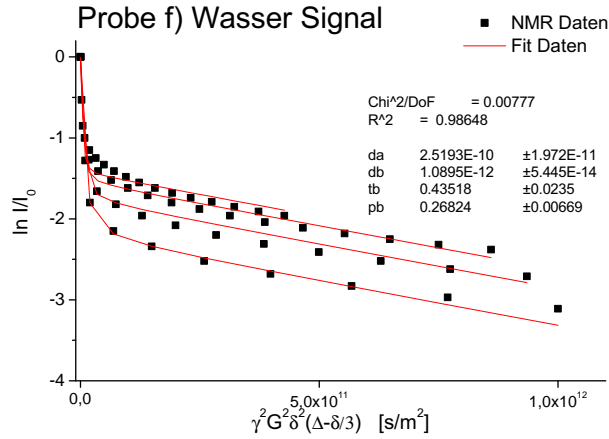


Abbildung 3.10: Beispielhafte Berechnung mittels Least-Square-Fit-Verfahren für Probe f) (siehe auch Abbildung 3.8 f).

Bei den Proben mit den höchsten Glyceringehalten (1,3-Butylenglykol/Glycerin Zusammensetzung 2/8, 0/10) wird eine schnelle Durchdringung der beiden Komponenten 1,3-Butylenglykol sowie Wasser (Abbildung 3.9 i), j) und k)) beobachtet. Zusätzlich zeigen alle Zerfallskurven eine signifikante Abhängigkeit der Steigung von der Diffusionszeit Δ für die eingekapselte Fraktion. Schließlich kann eine besondere Schwingung bei Δ von 200 ms und 400 ms mit zunehmender Gradientenstärke beobachtet werden, was typisch für die Selbstdiffusion in einer eingekapselten Phase^[84,154,155] ist. Im Fall der höchsten Glycerin-Konzentration (0/10) wurden die Zerfallskurven für Wasser in der L_α -Phase mit denen der Gel-Phase bei 302 K (Abbildung 3.11) verglichen. Unterhalb des Phasenübergangs sind die Plateaus für alle Diffusionszeiten Δ absolut identisch (Abbildung 3.11, links)), im Gegensatz zur Situation bei höherer Temperatur 332 K (Abbildung 3.11, rechts)). Offensichtlich sind in der Gelphase alle Anzeichen für eine Permeation der eingekapselten Moleküle verschwunden. Allerdings bleibt der relative Beitrag der verkapselten Moleküle gleich, wie die Extrapolation der Plateau-Werte für beide Moleküle zeigt.

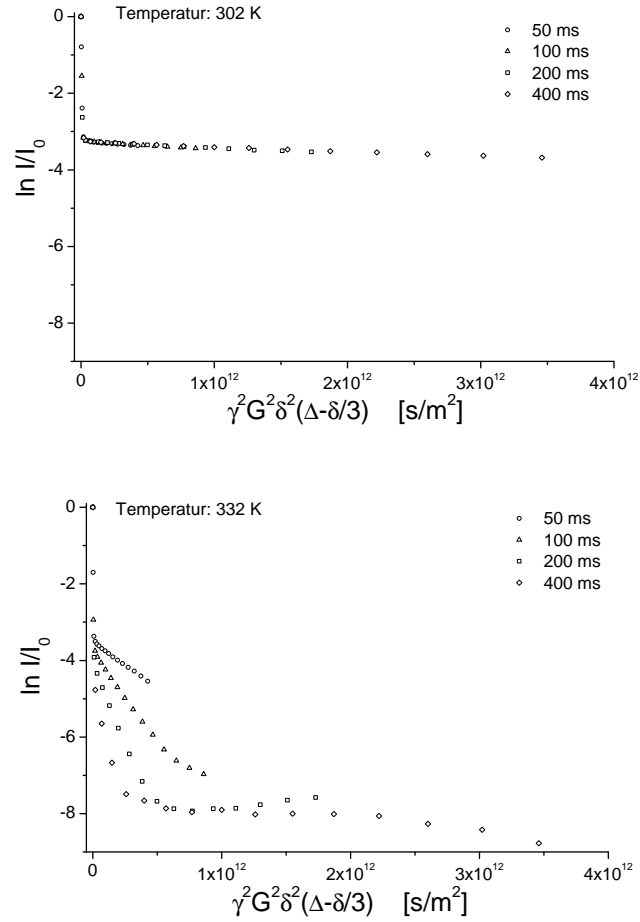


Abbildung 3.11: Echozerfallskurven unter Variation der Diffusionszeit Δ (50 ms (Kreise), 100 ms (Quadrate), 200 ms (Dreieck), 400 ms (Raute)) für Wasser in der Gel-Phase bei 302 K (oben) und in der L_α -Phase mit 332 K (unten) bei einer Zusammensetzung 0/10 1,3-BG/Glykol.^[152]

Alle Diffusionskonstanten der Echosignale, die bei der Auswertung der Abklingkurven aus den Abbildungen 3.8 und 3.9 berechnet wurden, sind in Tabelle 3.1 (für Wasser) und Tabelle 3.2 (für 1,3-Butylenglykol) aufgeführt.

Um den Einfluss von Relaxationsprozessen auf die Diffusion auszuschließen, wurden zusätzlich Messungen der Relaxationszeiten T_1 und T_2 durchgeführt.

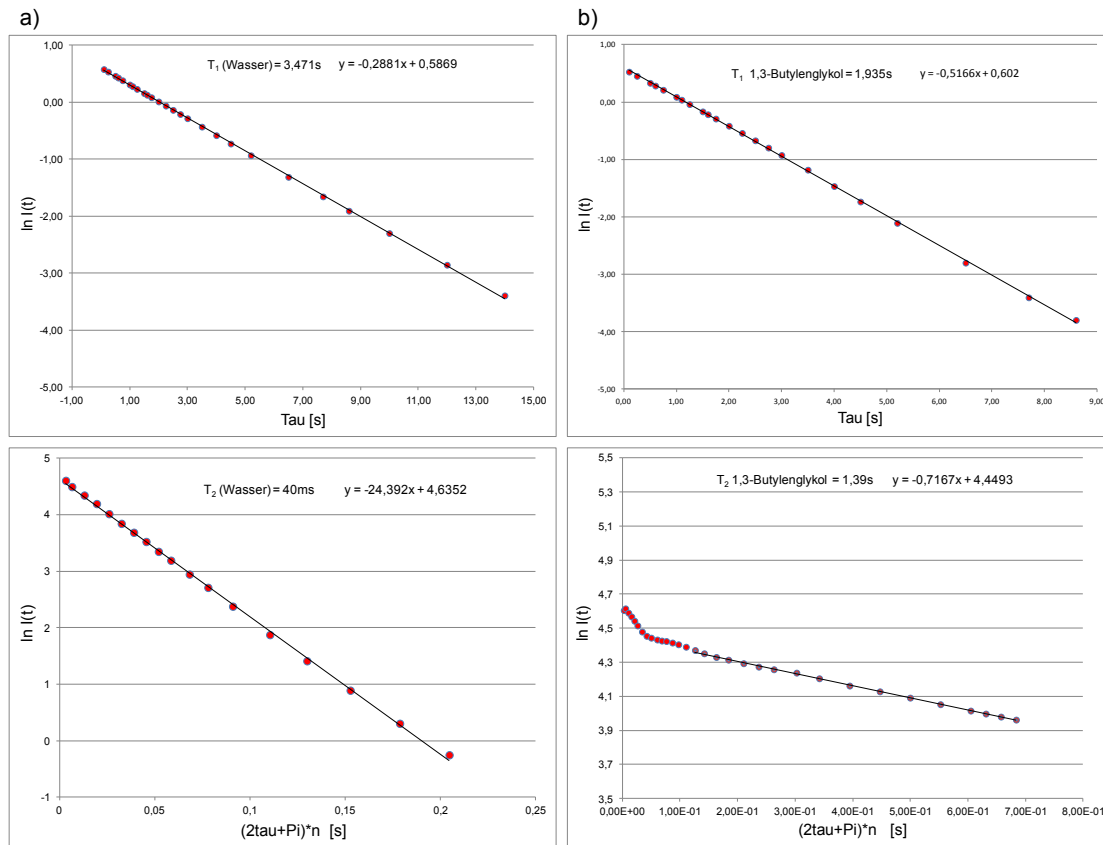


Abbildung 3.12: Ergebnisse der Relaxationsexperimente; a) T_1 und T_2 Relaxation für Wasser, b) T_1 und T_2 Relaxation für 1,3-Butylenglykol.

In Abbildung 3.12 sind die Ergebnisse dieser Relaxationsmessungen für die T_1 - bzw. T_2 -Relaxation von Wasser und 1,3-Butylenglykol aufgeführt. Die Auswertung der Relaxationsexperimente zeigte, dass weder die T_1 - noch die T_2 -Relaxation Einfluss auf die durchgeführten Diffusionsexperimente hat.

Im Folgenden werden noch einige weitere Interessante Ergebnisse gegenübergestellt die die Dynamik des untersuchten Systems verdeutlichen sollen. Dazu wurden Proben bei verschiedenen Temperaturen (Abbildung 3.13 und 3.14) und mit variierenden Anteilen an Wasser (Abbildung 3.15 und 3.16) untersucht.

Vergleich des 1,3-Butylenglykol Signals bei verschiedenen Temperaturen und unterschiedlichen Anteilen an 1,3-Butylenglykol

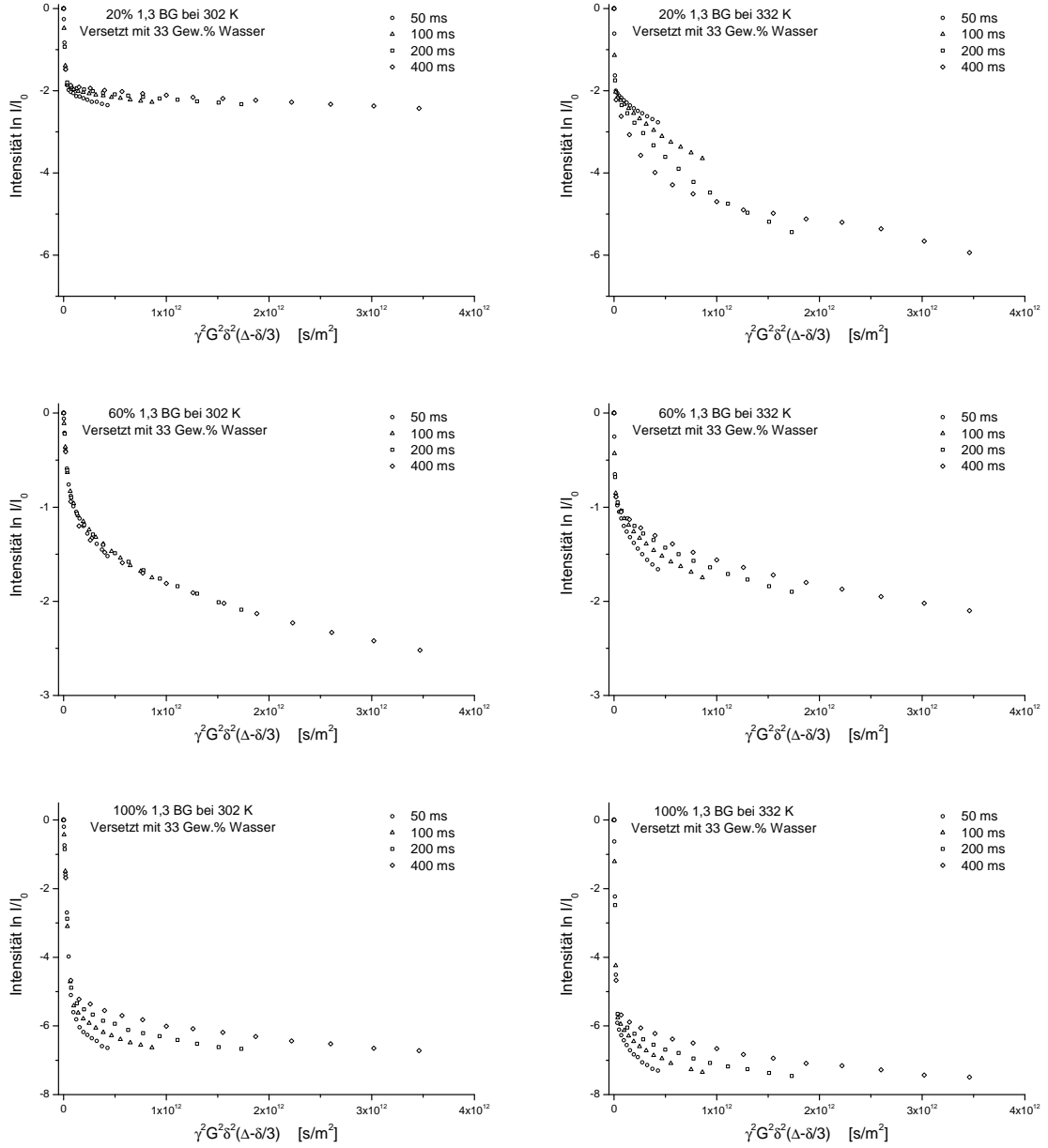


Abbildung 3.13: Echozerfallskurven unter Variation der Diffusionszeit Δ (50 ms (Kreise), 100 ms (Dreieck), 200 ms (Quadrat), 400 ms (Raute)) für 1,3-Butylenglykol in den Proben mit 20% BG (oben), 60% BG (mitte) und 100% BG (unten) in der Gel-Phase (bei 302 K) (links) und bei 332 K (rechts).

Vergleich des Wasser Signals bei verschiedenen Temperaturen und unterschiedlichen Anteilen an 1,3-Butylenglykol

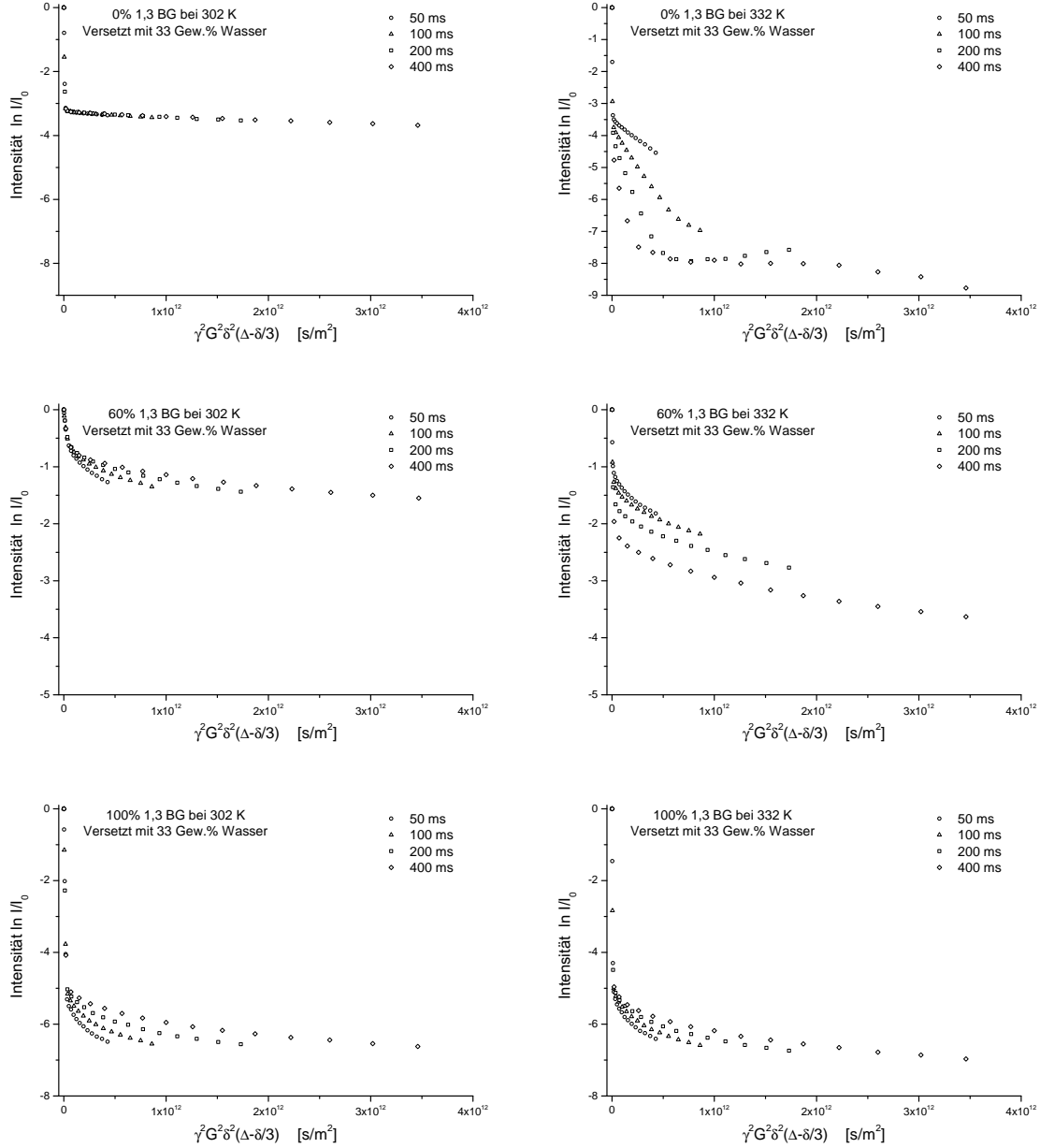


Abbildung 3.14: Echozerfallskurven unter Variation der Diffusionszeit Δ (50 ms (Kreise), 100 ms (Dreieck), 200 ms (Quadrat), 400 ms (Raute)) für Wasser in den Proben mit 0% BG (oben), 60% BG (mitte) und 100% BG (unten) in der Gel-Phase (bei 302 K)(links) und bei 332 K (rechts).

Vergleich des 1,3-Butylenglykol Signals bei verschiedenen Zusammensetzungen der Proben mit 8 Gew. % bzw. 33 Gew % Wasserzugabe

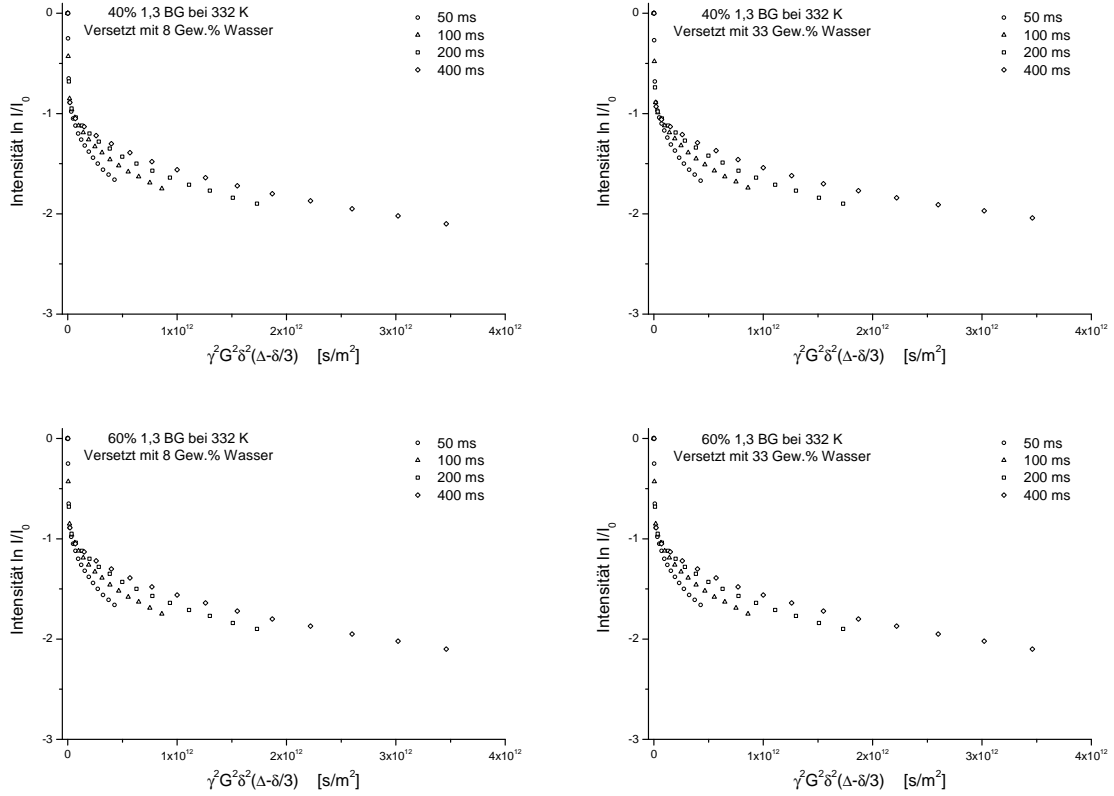


Abbildung 3.15: Echozerfallskurven unter Variation der Diffusionszeit Δ (50 ms (Kreise), 100 ms (Dreieck), 200 ms (Quadrat), 400 ms (Raute)) für Wasser (rechts) bzw. 1,3 Butylenglykol (links) in den Proben mit 40% (oben) und 60% (unten); 1,3-Butylenglykol in der L_α -Phase bei 332 K.

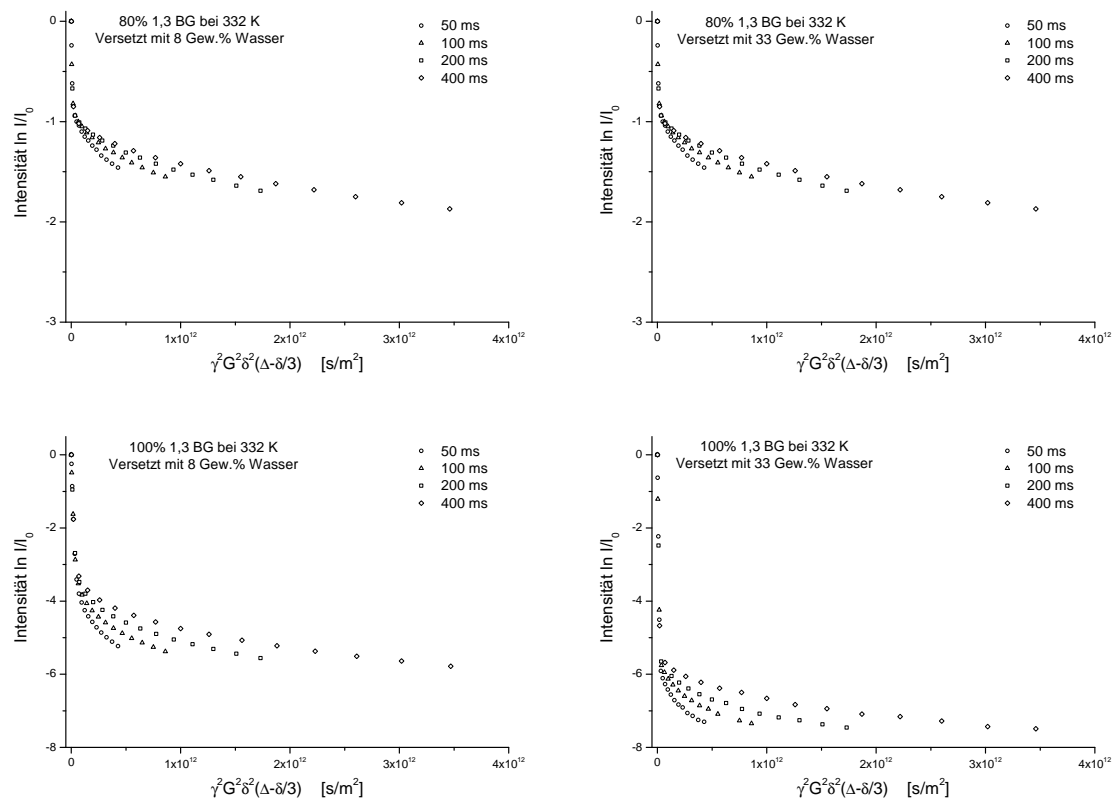


Abbildung 3.16: Echozerfallskurven unter Variation der Diffusionszeit Δ (50 ms (Kreise), 100 ms (Dreieck), 200 ms (Quadrat), 400 ms (Raute)) für Wasser (rechts) bzw. 1,3 Butylenglykol (links) in den Proben mit 80% (oben) und 100% (unten); 1,3-Butylenglykol in der L_α -Phase bei 332 K.

3.2.3 Ergebnisse 1,2-Propylenglykol

Nachfolgenden Tabellen enthalten die Diffusionskonstanten für die gehinderte (D_b) und für die freie Diffusion (D_a) bei verschiedenen Diffusionszeiten Δ und variabler Zusammensetzung der vermessenen Proben in der Gel-Phase bei Raumtemperatur und der L_α -Phase bei 328 K. In Tabelle 3.3 sind die Diffusionskonstanten der Gel-Phase bei Raumtemperatur aufgeführt.

Tabelle 3.3: Diffusionskonstanten bei Raumtemperatur in m^2/s für die freie (D_a) und gehinderte (D_b) Diffusion von 1,2 Propylenglykol der Proben mit der Zusammensetzung laut Tabelle 4.2 bei verschiedenen Diffusionszeiten Δ . Die Werte für D_a wurden aus der Steigung der ersten 4 Messpunkte berechnet. Die Werte für D_b wurden aus der Steigung der letzten 4 Messpunkte berechnet.^[156]

Probennummer	freie Diffusion, D_a [m^2/s]			
	$\Delta = 50$ ms	$\Delta = 100$ ms	$\Delta = 200$ ms	$\Delta = 400$ ms
A 1	$2,11 \cdot 10^{-11}$	$1,91 \cdot 10^{-11}$	$1,62 \cdot 10^{-11}$	$1,30 \cdot 10^{-11}$
A 2	$1,85 \cdot 10^{-11}$	$1,73 \cdot 10^{-11}$	$1,50 \cdot 10^{-11}$	$1,22 \cdot 10^{-11}$
A 3	$1,84 \cdot 10^{-11}$	$1,69 \cdot 10^{-11}$	$1,43 \cdot 10^{-11}$	$1,13 \cdot 10^{-11}$
B 1	$1,57 \cdot 10^{-11}$	$1,27 \cdot 10^{-11}$	$1,00 \cdot 10^{-11}$	$7,56 \cdot 10^{-12}$
B 2	$1,77 \cdot 10^{-11}$	$1,28 \cdot 10^{-11}$	$7,64 \cdot 10^{-12}$	$3,77 \cdot 10^{-12}$
B 3	$5,29 \cdot 10^{-11}$	$4,10 \cdot 10^{-11}$	$3,07 \cdot 10^{-11}$	$2,14 \cdot 10^{-11}$
C 1	$1,89 \cdot 10^{-11}$	$1,41 \cdot 10^{-11}$	$9,68 \cdot 10^{-12}$	$5,77 \cdot 10^{-12}$
C 2	$2,17 \cdot 10^{-11}$	$1,66 \cdot 10^{-11}$	$1,19 \cdot 10^{-11}$	$7,31 \cdot 10^{-12}$
C 3	$3,11 \cdot 10^{-11}$	$2,40 \cdot 10^{-11}$	$1,76 \cdot 10^{-11}$	$1,19 \cdot 10^{-11}$
Probennummer	gehinderte Diffusion, D_b [m^2/s]			
	$\Delta = 50$ ms	$\Delta = 100$ ms	$\Delta = 200$ ms	$\Delta = 400$ ms
A 1	$2,67 \cdot 10^{-12}$	$1,32 \cdot 10^{-12}$	$6,76 \cdot 10^{-13}$	$3,62 \cdot 10^{-13}$
A 2	$2,42 \cdot 10^{-12}$	$1,21 \cdot 10^{-12}$	$6,34 \cdot 10^{-13}$	$3,37 \cdot 10^{-13}$
A 3	$2,42 \cdot 10^{-12}$	$1,22 \cdot 10^{-12}$	$6,45 \cdot 10^{-13}$	$3,71 \cdot 10^{-13}$
B 1	$2,08 \cdot 10^{-12}$	$1,17 \cdot 10^{-12}$	$6,39 \cdot 10^{-13}$	$3,52 \cdot 10^{-13}$
B 2	$8,54 \cdot 10^{-13}$	$4,06 \cdot 10^{-13}$	$2,03 \cdot 10^{-13}$	$1,01 \cdot 10^{-13}$
B 3	$7,59 \cdot 10^{-13}$	$3,02 \cdot 10^{-13}$	$1,13 \cdot 10^{-13}$	$5,01 \cdot 10^{-14}$
C 1	$9,13 \cdot 10^{-13}$	$4,58 \cdot 10^{-13}$	$2,26 \cdot 10^{-13}$	$1,14 \cdot 10^{-13}$
C 2	$5,87 \cdot 10^{-13}$	$3,02 \cdot 10^{-13}$	$1,46 \cdot 10^{-13}$	$7,17 \cdot 10^{-14}$
C 3	$6,45 \cdot 10^{-13}$	$2,93 \cdot 10^{-13}$	$1,35 \cdot 10^{-13}$	$6,42 \cdot 10^{-14}$

In Tabelle 3.4 sind die Diffusionskonstanten der L_α -Phase bei 328 K aufgeführt.

Tabelle 3.4: Diffusionskonstanten bei 328 K in m^2/s für die freie (D_a) und gehinderte (D_b) Diffusion von 1,2 Propylenglykol (1,2 PG) in Abhängigkeit des Mischungsverhältnisses bei verschiedenen Diffusionszeiten Δ . Die Werte für D_a wurden aus der Steigung der ersten 4 Messpunkte berechnet. Die Werte für D_b wurden aus der Steigung der letzten 4 Messpunkte berechnet.^[156]

Probennummer	freie Diffusion, D_a [m^2/s]			
	$\Delta = 50$ ms	$\Delta = 100$ ms	$\Delta = 200$ ms	$\Delta = 400$ ms
A 1	$1,61 \cdot 10^{-10}$	$1,62 \cdot 10^{-10}$	$1,63 \cdot 10^{-10}$	$1,71 \cdot 10^{-10}$
A 2	$1,55 \cdot 10^{-10}$	$1,55 \cdot 10^{-10}$	$1,55 \cdot 10^{-10}$	$1,62 \cdot 10^{-10}$
A 3	$1,63 \cdot 10^{-10}$	$1,62 \cdot 10^{-10}$	$1,61 \cdot 10^{-10}$	$1,76 \cdot 10^{-10}$
B 1	$1,74 \cdot 10^{-10}$	$1,71 \cdot 10^{-10}$	$1,65 \cdot 10^{-10}$	$1,64 \cdot 10^{-10}$
B 2	$1,58 \cdot 10^{-10}$	$1,24 \cdot 10^{-10}$	$7,57 \cdot 10^{-11}$	$6,36 \cdot 10^{-11}$
B 3	$2,01 \cdot 10^{-10}$	$1,44 \cdot 10^{-10}$	$9,49 \cdot 10^{-11}$	$8,26 \cdot 10^{-11}$
C 1	$2,63 \cdot 10^{-10}$	$1,28 \cdot 10^{-10}$	$8,26 \cdot 10^{-11}$	$7,10 \cdot 10^{-11}$
C 2	$1,44 \cdot 10^{-10}$	$1,18 \cdot 10^{-10}$	$8,21 \cdot 10^{-11}$	$7,17 \cdot 10^{-11}$
C 3	$2,05 \cdot 10^{-10}$	$1,73 \cdot 10^{-10}$	$1,16 \cdot 10^{-10}$	$1,01 \cdot 10^{-10}$
Probennummer	gehinderte Diffusion, D_b [m^2/s]			
	$\Delta = 50$ ms	$\Delta = 100$ ms	$\Delta = 200$ ms	$\Delta = 400$ ms
A 1	—	—	—	—
A 2	—	—	—	—
A 3	—	—	—	—
B 1	—	—	—	—
B 2	$2,03 \cdot 10^{-12}$	$1,20 \cdot 10^{-12}$	$5,73 \cdot 10^{-13}$	$3,25 \cdot 10^{-13}$
B 3	$3,11 \cdot 10^{-12}$	$3,11 \cdot 10^{-12}$	$2,50 \cdot 10^{-12}$	$2,32 \cdot 10^{-12}$
C 1	$2,91 \cdot 10^{-12}$	$2,64 \cdot 10^{-12}$	$1,96 \cdot 10^{-12}$	$1,65 \cdot 10^{-12}$
C 2	$3,17 \cdot 10^{-12}$	$2,36 \cdot 10^{-12}$	$1,54 \cdot 10^{-12}$	$1,34 \cdot 10^{-12}$
C 3	$2,87 \cdot 10^{-12}$	$2,70 \cdot 10^{-12}$	$1,74 \cdot 10^{-11}$	$1,96 \cdot 10^{-12}$

3.2.3.1 Untersuchung der Hydrogele bei Abwesenheit von Wasser

Wie erwartet, wurden zwei Arten von Lösungsmittel-Molekülen im Gel-Zustand beobachtet, eine freie und eine gehinderte.

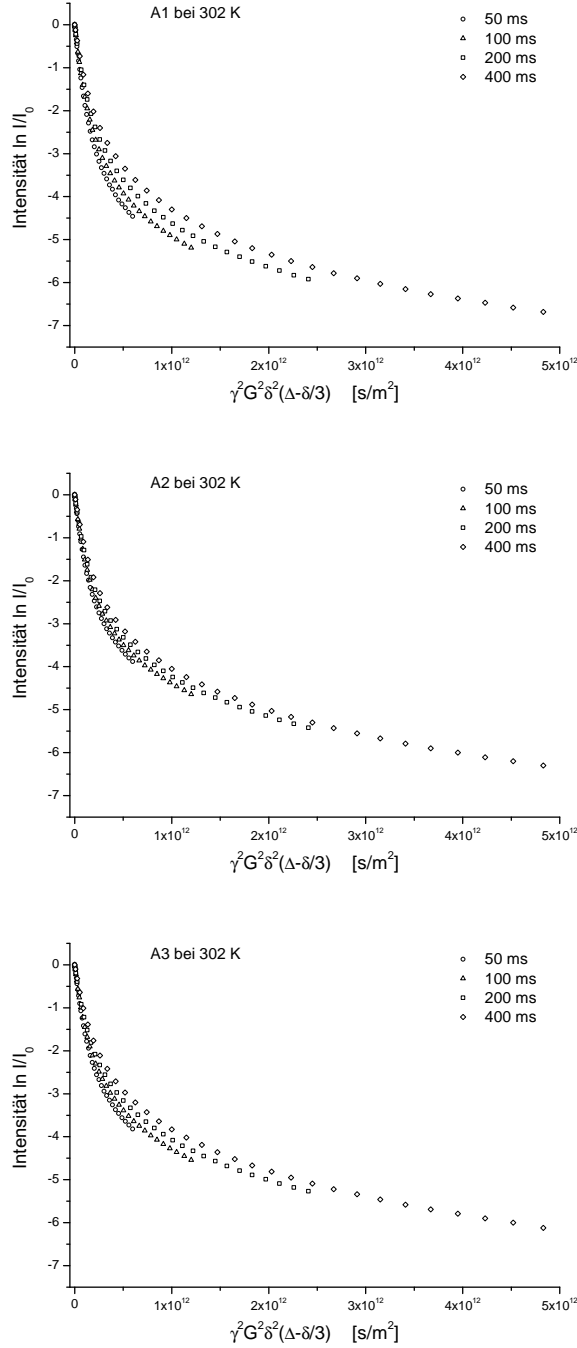


Abbildung 3.17: Echozerfallskurven unter Variation der Diffusionszeit Δ (50 ms (Kreise), 100 ms (Dreieck), 200 ms (Quadrat), 400 ms (Rauten)) für 1, 2 Propylenglykol in den Proben A1 – A3 in der Gel-Phase (302 K).^[156]

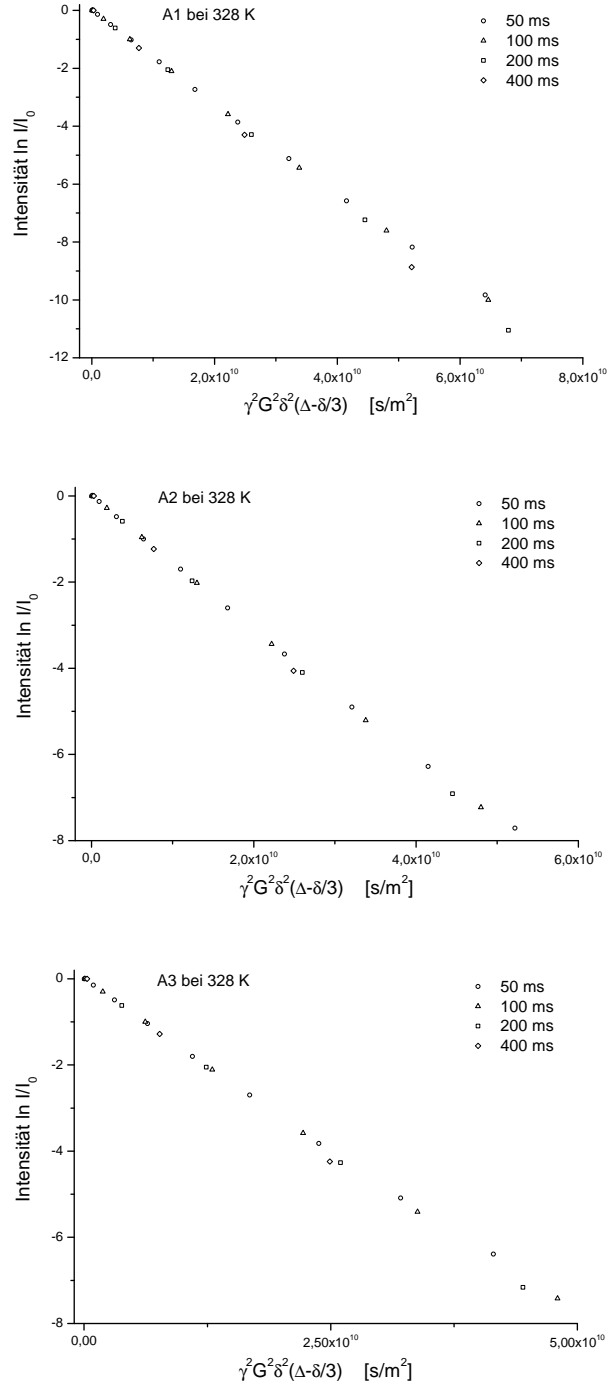


Abbildung 3.18: Echozerfallskurven unter Variation der Diffusionszeit Δ (50 ms (Kreise), 100 ms (Dreieck), 200 ms (Quadrat), 400 ms (Rauten)) für 1,2-Propylenglykol in den Proben A1 – A3 in der L_α -Phase (328 K).^[156]

In der L_α -Phase für $T > T_m$ der Proben A1 bis A3 (siehe auch Tabelle 4.2) sind in den Stejskal-Tanner-Plots der Abbildung 3.18 nur eine einzelne Fraktionen (freie Diffusion) von Lösungsmittelmolekülen zu erkennen.

Die Selbstdiffusionskoeffizienten liegen mit rund $1,7 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ nahe an der Mobilität

der *1,2*-Propylenglykol-Moleküle im reinen Lösungsmittel. Diese PC / PG Mischungen zeigen zwischen gekreuzten Polarisatoren keine Doppelbrechung. Es scheint daher, dass in Abwesenheit von Wasser das PC keine Vesikel bildet.

3.2.3.2 Einfluss von Wasser auf die Hydrogele

Die Ergebnisse ändern sich drastisch, wenn eine ausreichende Menge an Wasser zu dem Lösungsmittel hinzugefügt wird wie Abbildung 3.19, 3.20 und 4.5 zeigen.

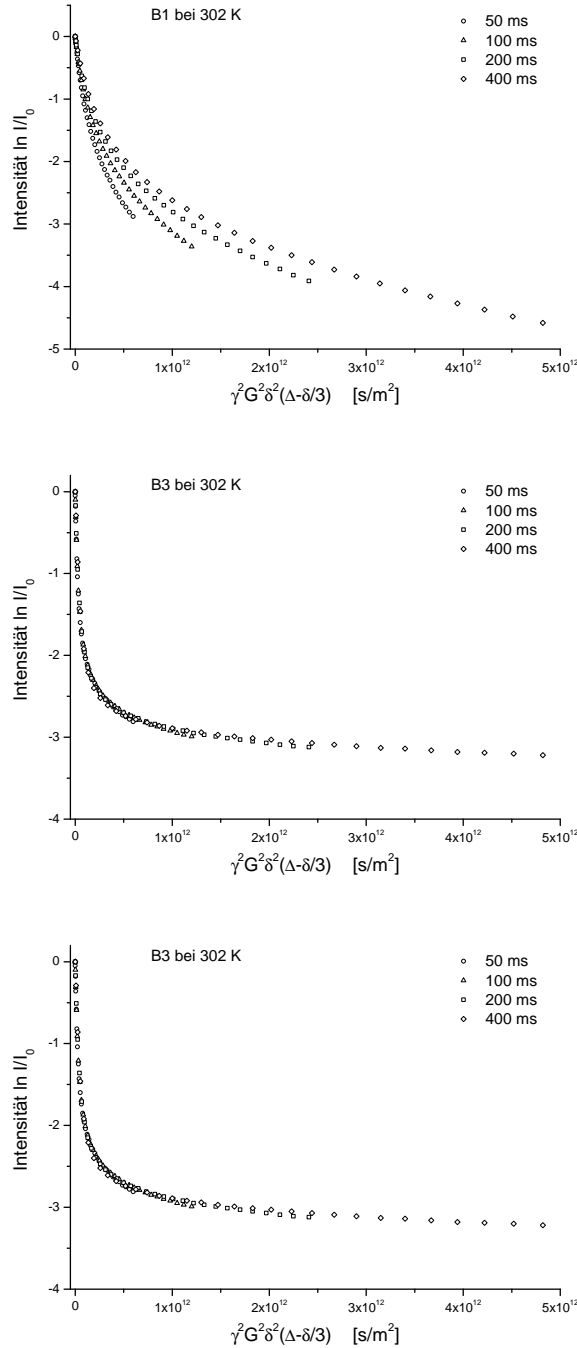


Abbildung 3.19: Echozerfallskurven unter Variation der Diffusionszeit Δ (50 ms (Kreise), 100 ms (Dreieck), 200 ms (Quadrat), 400 ms (Rauten)) für 1, 2 Propylenglykol in den Proben B1 – B3 in der Gel-Phase (302 K).^[156]

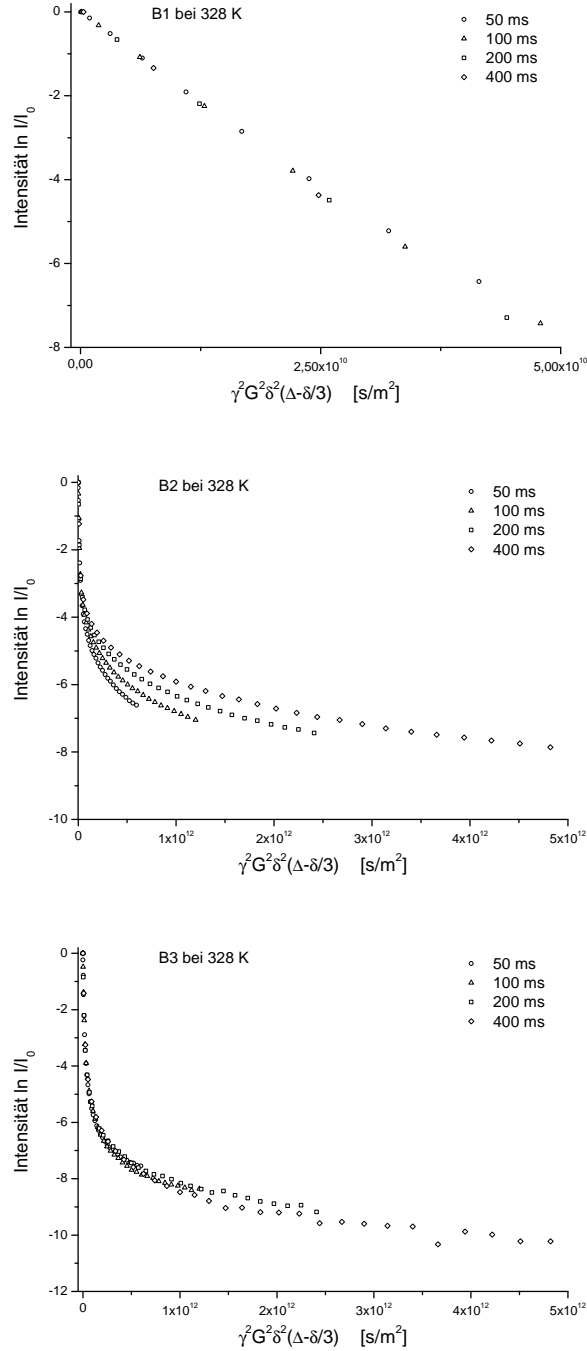


Abbildung 3.20: Echozerfallskurven unter Variation der Diffusionszeit Δ (50 ms (Kreise), 100 ms (Dreieck), 200 ms (Quadrat), 400 ms (Rauten)) für 1,2-Propylenglykol in den Proben B1 – B3 in der L_α -Phase (328 K).^[156]

Während ein Lösungsmittelgemisch aus 1,2-Propylenglykol/Wasser in einem 90/10-Verhältnis noch eine Lösungsmittel-Fraktion zeigt, ist eine klare Trennung für einen 70/30-Verhältnis (Abbildung 3.20 B2) und in einem ähnlichen Ausmaß bei einem Verhältnis von 50/50 (Abbildung 3.20, B3) zu erkennen.

Beim 70/30-Verhältnis liegt die schnelle Selbstdiffusion D_a zwischen $63,61 \cdot 10^{-12} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$

und $158 \cdot 10^{-12} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ (siehe Tabelle 3.4, Probe *B2*), neben einer langsamen Selbstdiffusion D_b , mit Eigendiffusionskoeffizienten, die stark mit den Puls-Abstand Δ skalieren, vor (siehe Abbildung 3.20, B3).

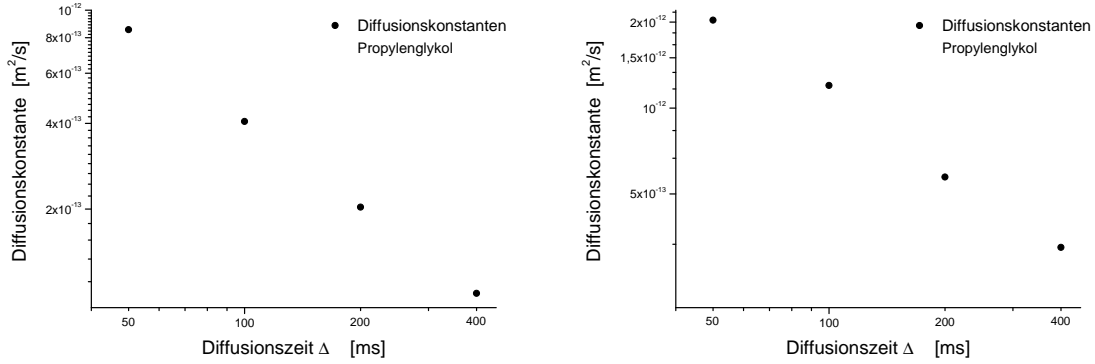


Abbildung 3.21: Plot Diffusionskonstanten D_{geh} vs. Diffusionszeit Δ in logarithmischer Achsen-darstellung der Probe *B2* in der Gel-Phase (302 K, links) und der L_α -Phase (328 K, rechts).

Das letzte Verhalten beschreibt die wechselseitige Abhängigkeit der scheinbaren Eigendiffusionskoeffizienten D_{app} auf Δ , was typisch ist für eine schnelle, aber gehinterte Diffusion in einem kleinen Hohlraum. In Abbildung 3.21 sind für Probe *B2* die Diffusionskonstanten gegen die Diffusionszeit in der Gel-Phase (302 K, links) und der L_α -Phase (328 K, rechts) logarithmisch aufgetragen, welche sehr gut den linearen Zusammenhang zwischen beiden Größen erkennen lässt.

Unter diesen Bedingungen kann mit Gleichung 2.32 die Größe der Hohlräume berechnet werden.^[157] Mit den Daten für *B2* aus Tabelle 3.4 führt dies zu Vesikel-Radien von $0,71\mu\text{m}$, $0,77\mu\text{m}$, $0,76\mu\text{m}$ und $0,81\mu\text{m}$. Dies entspricht einem durchschnittlichen Vesikel-Radius von $0,76\mu\text{m}$ bei einer Standardabweichung von $0,04\mu\text{m}$.

Für das PG/Wasser-Verhältnis von 50/50 (Beispiel *B3*) zeigen die Eigendiffusionskoeffizienten nur eine schwache Abhängigkeit von Δ (Tabelle 3.4). Dies bedeutet, dass der wachsende Beitrag der Brownschen Bewegung der Vesikel auf die abnehmende Viskosität des Lösungsmittels verbunden ist mit einer abnehmenden Größe der Vesikel.

3.2.3.3 Untersuchung von Hydrogelen mit anionischem Phosphoridylcholin

Die Proben, die zusätzlich mit negativ geladenen Phosphoridylcholin (DPPA-Na) versetzt wurden, verhalten sich bei einem PG / Wasser-Verhältnis von 70/30 (Abbildung 3.22 und 3.23) ähnlich wie die 50/50 Probe B3.

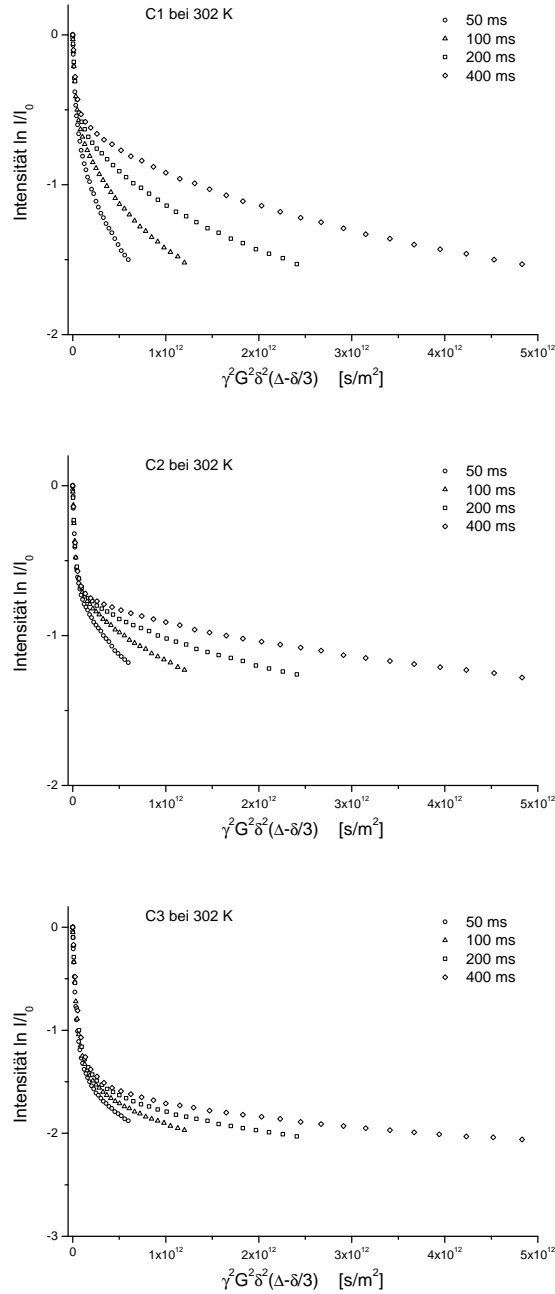


Abbildung 3.22: Echozerfallskurven unter Variation der Diffusionszeit Δ (50 ms (Kreise), 100 ms (Dreieck), 200 ms (Quadrat), 400 ms (Raute)) für 1, 2 Propylenglykol in den Proben C1 – C3 in der Gel-Phase (302 K, links) und der L_α -Phase (328 K, rechts).^[156]

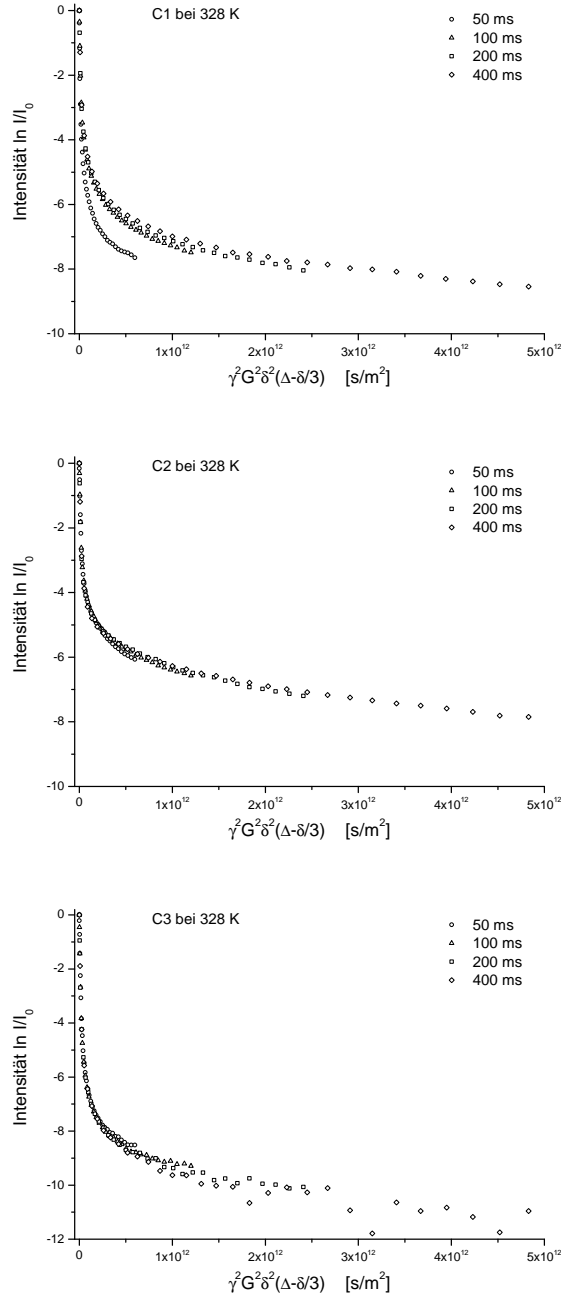


Abbildung 3.23: Echozerfallskurven unter Variation der Diffusionszeit Δ (50 ms (Kreise), 100 ms (Dreieck), 200 ms (Quadrat), 400 ms (Raute)) für 1, 2 Propylenglykol in den Proben C1 – C3 in der Gel-Phase (302 K, links) und der L_α -Phase (328 K, rechts)).^[156]

In Bezug auf den Anteil der langsamen Diffusion des PG, folgt die Abhängigkeit von D_{app} auf Δ nicht wie in Gleichung 3.1 beschrieben. Dies kann durch eine reduzierte Größe der Vesikel so erklärt werden, dass die Brownsche Bewegung die beobachteten Eigendiffusionskoeffizienten des PG überlagert.

3.2.4 Diskussion

Die optischen Erscheinungen der Proben in Abbildung 3.24 zeigen deutlich, dass selbst bei einer PC-Konzentration von nur 1% alle Proben, außer dem reinem 1,3-Butylenglykol, einphasige flüssigkristalline L_α -Phasen bilden.

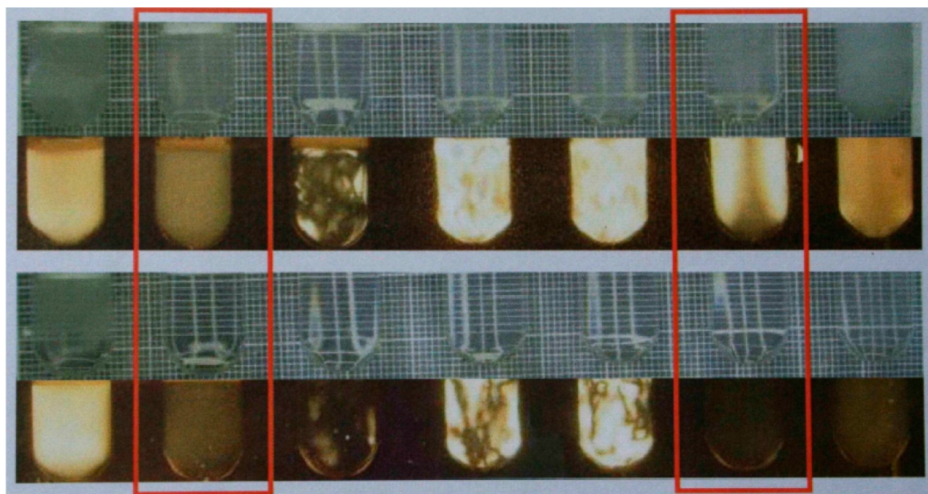


Abbildung 3.24: Direkte und unter Polarisation durchgeführte Aufnahmen der untersuchten Proben; Die beiden oberen Zeilen zeigen die Proben bei 25° C, die unteren Aufnahmen entstanden bei 60° C. In der jeweiligen oberen Reihe wurde bei normalen Licht und die jeweils untere Reihe mit Polarisation. Beide wurden in der Arbeitsgruppe *Hoffmann* aufgenommen. ^[147,152]

Bei dieser geringen Konzentration von PC muss der mittlere Abstand zwischen den Doppelschichten etwa 100 Mal größer als die Dicke einer PC-Doppelschicht sein.

Um die Struktur hinter dieser mesoskopisch überraschenden Konstellation aufzuklären, wurden NMR-Experimente mit gepulsten Feldgradienten durchgeführt. Diese Technik hat sich als leistungsfähige Methode zur Analyse von heterogenen Systemen ^[79,81,158,159] bewährt. Die Beobachtung der Selbstdiffusion mobiler Komponenten in diesem System ermöglicht die detaillierte Analyse der komplexen mesoskopischen Strukturen. Separate Relaxationsmessungen haben gezeigt, dass alle Relaxationszeiten im Vergleich zu den entsprechenden Wartezeiten in der PFG-Pulssequenz länger sind. Die PFG-NMR Abklingkurven sind also das Ergebnis der Selbstdiffusion der beobachteten Komponenten. Im Fall des untersuchten Systems kann festgestellt werden, dass die Verkapselung von 1,3-Butylenglykol und Wasser in den L_α -Phasenänderungen signifikant von der Zusammensetzung der Komponenten 1,3-Butylenglykol und Glycerin abhängig ist. Bei einem Verhältnis von 10/0 ist der relative Beitrag eingekapselter Moleküle vernachlässigbar.

Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit der fehlenden Doppelbrechung dieser

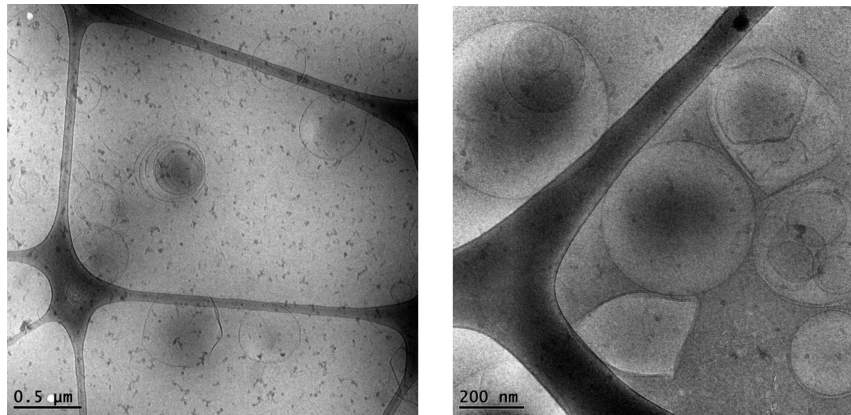


Abbildung 3.25: Cryo-TEM Aufnahme einer Mischung von 4% PC in einer 2/8 Mischung 1,3-Butylenglykol/Glykol.^[152]

Probe, die bei einer Verkapselung von großen Doppelschichten erwartet würde.^[152] Bei den Proben mit der Zusammensetzung 8/2, 6/4, und 4/6, bei denen jeweils ca. 30% der beiden Komponenten eingekapselt vorliegen, handelt es sich vermutlich um multilamellare Vesikel (MLV), wie sie die Cryo-TEM-Aufnahmen in Abbildung 3.25 zeigen.^[152] Deren Größe erstreckt sich im Submikrometerbereich, wie aus der relativ geringen Abhängigkeit des Abfalls der Echozerfallskurven von der Diffusionszeit abgeleitet werden kann. Im Subsekundenbereich sind die Diffusionsbarrieren (Phasengrenzen) für 1,3-Butylenglykol Moleküle undurchlässig, jedoch können die Phasengrenzen leicht durch Wassermoleküle überwunden werden. Mit einer Halbwertszeit von 300 ms für Wasser im eingekapselten Zustand ist die Durchlässigkeit der Membranen (für Wasser) vergleichbar mit der eines Blockcopolymers mit einem erweiterten hydrophoben Bereich^[153], aber wesentlich kleiner als z. B. die Durchlässigkeit für eine Siloxan-Tensid-Membran^[151].

Bei höheren Glycerin-Gehalten (2/8, 0/10), werden die Barrieren für beide beobachteten Moleküle hochpermeabel und die relativen Anteile des verkapselten Volumens reduzieren sich auf 10 % bzw. 2,5 %. Die Echozerfalls-Plots zeigen, dass die Diffusionsvolumen sich auf Größen von einigen Mikrometern vergrößern. Bei Erhöhung der Diffusionszeit Δ ist die in Abbildung 3.9 i) und k) die für diese Größen charakteristische Schwingungen bei steigender Gradientenstärke zu sehen.

Die Verteilung der Abklingkurven in Abbildung 3.11 b) zeigt, dass die mittlere Verweilzeit von Wassermolekülen in der eingekapselten Phase kleiner als 50 ms ist. Dies ändert sich drastisch, wenn das System in die Gelphase überführt wird. In diesem Zustand sind keine Anzeichen für einen molekularen Austausch durch die Vesikelwände in den Echo kurven (Abbildung 3.11 a) zu beobachten. Innerhalb des Beobachtungszeitraums von 400 ms sind die Plots der Zerfallkurven, innerhalb des experimentellen Fehlerbereichs,

identisch. Somit ist die mittlere Verweilzeit im eingekapselten Zustand wahrscheinlich größer als eine Sekunde. Dieses entspricht dem Modell von „Bilayer-Membranen“ mit minimaler Mobilität. Die unveränderten relativen Zusammensetzungen der eingekapselten Volumen erklären die besprochenen Strukturen.

Auf der Grundlage der PFG-NMR-Messungen können wir zwei verschiedene Lösungsmittelanteile in MLV Phasen, gebildet aus Phosphoridylcholin (PC) in Glycerin-Butylenglykol bzw. Propylenglykol-Mischungen, unterscheiden. Der größere Anteil der Lösungsmittelmoleküle diffundiert dabei frei im Volumen des Lösungsmittels ohne PC-Moleküle. Der kleinere Anteil der Moleküle (zwischen 2, 5 und 30%, je nach Lösungsmittelzusammensetzung) ist stark in seiner Beweglichkeit gehindert. Diese Fraktion von Molekülen befindet sich innerhalb der multilamaren Vesikel.

Beim Abkühlen der Proben auf Temperaturen unterhalb des Schmelzpunktes des Phosphoridylcholins gelieren die Phasen. Die Permeabilität der Doppelschichten für kleine Moleküle nimmt dramatisch während der Gelierung ab. Hierdurch erhöht sich die mittlere Verweilzeit im eingekapselten Zustand von weniger als 50 ms auf mehr als 1 s für Wassermoleküle.

Die Gelierung in reinen 1,3-Butylenglykol- bzw. 1,2-Propylenglykol-Lösungen weisen einen anderen Mechanismus auf. Die PC-Moleküle in reinem Butylenglykol bzw. Propylenglykol bilden keine Vesikel. Kühlt die Lösungen unter T_m verwandeln sich die Phasen in Gele in denen die Lösungsmittelmoleküle frei diffundieren können. Es wird daher angenommen, dass dieser Gelzustand aufgrund der Bildung eines dreidimensionalen Netzwerkes aus kristallinen Fasern entsteht, welches die Beweglichkeit der Lösungsmittelmoleküle nicht beeinflusst.

Unterstützt werden die PFG-NMR Ergebnisse durch Cryo-TEM aufnahmen aus dem Arbeitskreis *Hoffmann*. Dazu wurden die Strukturen des Gel-Netzwerks mechanisch zerkleinert, so dass die so zerkleinerten Proben mit Wasser verdünnt vermessen werden konnten. Unter diesen Bedingungen war es möglich, Aufnahmen wie in Abbildung 3.25 dargestellt, zu erhalten.^[152]

In den TEM-Aufnahmen sind große multi- und unilamellare Vesikel mit Durchmessern von bis zu 1 μm zu sehen. Die MLV sind nicht gleichmäßig zwischen den Doppelschichten angeordnet. Stattdessen berühren sich die Doppelschichten gegenseitig an einigen Stellen. Dies ist eine Folge der fehlenden Krümmung der Vesikel und ein Ergebnis der Anziehungskräfte zwischen den kristallinen Doppelschichten. Der Abstand zwischen den

interlamellaren Doppelschichten liegt in einem Bereich von 50 – 100 nm.

Das auffälligste Merkmal der Aufnahmen ist, dass die Doppelschichten eindeutig als Doppelschicht, das heißt als Summe zweier separater Monoschichten gesehen werden können. Diese hohe Auflösung ist wahrscheinlich ein Ergebnis des kristallinen Zustands der Doppelschichten, in dem der lokale Zustand der einzelnen Moleküle, insbesondere die Ausrichtung ihrer Phosphatgruppen, fixiert ist. Dies ist nicht der Fall in flüssigkristallinen Doppelschichten, in denen der Abstand zwischen den Phosphatgruppen aufgrund der thermischen Bewegung der einzelnen Moleküle variiert.

3.3 Selbstdiffusion in Phasenkanälen eines Mikroemulsions-Systems

3.3.1 Allgemeines

Im Gegensatz zu gewöhnlichen Emulsionen sind Mikroemulsionen thermodynamisch stabil.^[13] Es können drei verschiedene Arten von Nanostrukturen in Mikroemulsionen unterscheiden werden^[14]:

- Öltröpfchen in einer kontinuierlichen Wasserphase (O/W)
- Wasser-Tröpfchen in einer kontinuierlichen Ölphase (W/O)
- bikontinuierliche Strukturen

Bei der Bildung der Nanostrukturen spielt die Art des verwendeten Tensids eine wichtige Rolle. Mikroemulsionssysteme mit einem nicht-ionischen Tensid C_iEj , Wasser und Öl wurden detailliert untersucht. In solchen Systemen ist es möglich, von wasserreichen zu ölreichen einphasigen Mikroemulsionen zu gelangen, ohne eine Phasengrenze zu überschreiten.^[160]

Um in der einphasigen Region zu bleiben, kann die hydrophile-lipophile Balance (HLB) der nicht-ionischen Tenside durch Änderung der Temperatur anpasst werden, da diese sehr temperaturempfindlich sind.^[161] Das Verhalten und die Nanostrukturen in diesen einphasigen Kanälen sind bekannt und theoretisch gut verstanden und untersucht.^[162–165] Mit steigender Temperatur und zunehmendem Ölgehalt aber konstanter Tensidkonzentration erfährt die Struktur einen kontinuierlichen Übergang von kleinen Öltröpfchen in Wasser auf der wässrigen Seite zu einer bikontinuierlichen Struktur in der Mitte des Phasendiagramms mit gleichen Mengen von Öl und Wasser bis zu kleinen Wassertröpfchen im Ölüberschuss.^[166] Die strukturellen Übergänge bei der Änderung der amphiphilen Eigenschaften der nicht-ionische Tenside wird verursacht durch die steigende Temperatur. Dabei erfährt die Krümmung der amphiphilen Monoschicht eine Veränderungen von konvex zu flach-konkav.

Diese Situation stellt sich in Mikroemulsionen, die mit ionischen Tensiden hergestellt wurden, etwas anders dar. In solchen Systemen ist es nicht möglich, bei konstanter Tensidkonzentration ohne Kreuzen der Phasengrenzen aus der wässrigen Phase in die Ölphase zu gelangen.^[167] Die bekanntesten Systeme mit ionischem Tensid sind Mikroemulsionen mit Natrium-*bis*(2-ethylhexyl)-sulfosuccinat (AOT), Dekan- oder Didodecyldimethylammoniumbromide (DDAB), Dodecan und Wasser.^[168,169] Im Gegensatz zu

bikontinuierlichen Mikroemulsionen mit einem nichtionischen Tensid, bilden sich in diesen Systemen W/O -Tröpfchenstrukturen, wenn Wasser und Öl^[170] in gleichen Mengen vorliegen.

Ein kürzlich erst veröffentlichtes Paper berichtet über ein neues Mikroemulsionssystem mit einem Tensidgemisch aus anionischen und nichtionischen Tensiden.^[171] In solchen Systemen ist es möglich, von der wässrigen zur Ölseite in einem einphasigen Mikroemulsionskanal mit konstanter Tensidkonzentration und konstanter Temperatur zu gelangen. Dies wird durch Veränderung des HLB-Wertes, durch Einstellen des Tensid-Cotensid-Verhältnisses, jedoch nicht durch Änderung der Temperatur erzielt. Die Ergebnisse der Leitfähigkeitsmessungen und die Doppelbrechung der Cryo-TEM-Bilder zeigten, dass das System bei einem Wasser-Öl-Verhältnis von 1 : 1 als W/O -Nanostruktur im Einphasenkanal und nicht als bikontinuierliche Struktur (3.26 (a)), wie es bei Verwendung eines nichtionischen Tensids der Fall wäre, vorliegt.

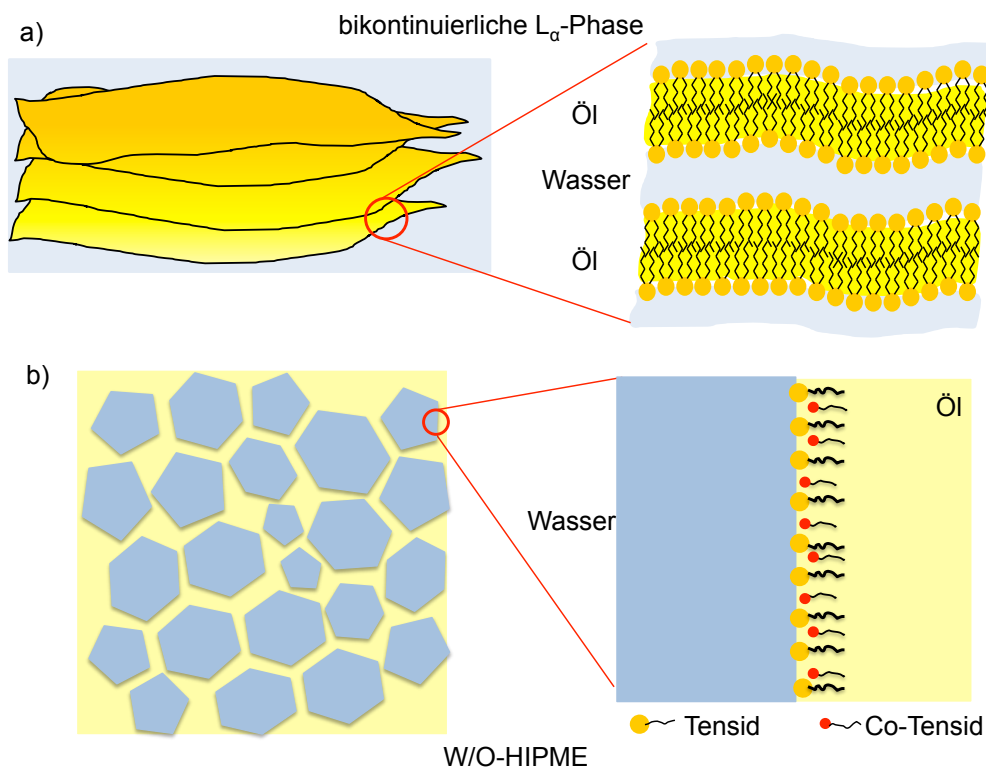


Abbildung 3.26: Schematische Darstellungen einer L_α - (a) und einer W/O -HIPME- (b) Struktur

Die Arbeitsgruppe um *Prof. H. Hoffmann* nennt diese Struktur „High Internal Phase Mikroemulsion (HIPME)“. ^[91,172,173] Ein vollständiger Übergang einer bikontinuierlichen L_3 -Phase zu einer W/O -HIPME (3.26 (b)) ist bereits bei weniger als 10 % Öl in den System zu beobachten.

Die Experimente mit gepulste Feldgradienten NMR sollen diese Beobachtungen beweisen. Dabei wird auch der Einfluss von überschüssigem Salz auf das Mikroemulsionssystem durch PFG-NMR Experimente untersucht. Es wurde versucht durch Abschirmen der Ladung des anionischen Tensids die HIPME Strukturen in bikontinuierliche Strukturen zu überführen.

3.3.2 Ergebnisse

3.3.2.1 PFG-NMR in Phasenkanälen von Mikroemulsionen

Mit Hilfe der PFG-NMR erfolgten Untersuchungen der beiden Phasenkanäle der Mikroemulsion. Diese Methode liefert Informationen über die Struktur, Fließfähigkeit und den Emulsionstyp.^[149,174,175] Die Experimente sollen Hinweise zur Interaktion zwischen Tensid und Co-Tensid an den Phasengrenzen liefern.

Zur Vorbereitung wurden die Diffusionskonstanten der verwendeten Bestandteile (Dekan, Glycerin, IT 3 und MDS) vermessen. In Abbildung 3.27 sind die Ergebnisse als Stejskal-Tanner-Plot dargestellt. Aus den Steigungen der abgebildeten Geraden kann der Diffusionskoeffizient berechnet werden. In Tabelle 3.5 sind die Diffusionskonstanten der reinen Substanzen bei Raumtemperatur (298 K) aufgeführt.

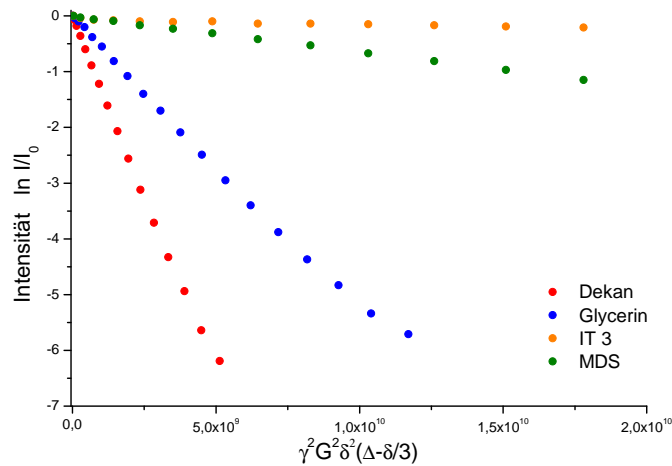


Abbildung 3.27: Ergebnisse der Messung der Diffusionskonstanten der reinen Substanzen, Rot = Dekan, Blau = Glycerin, Orange = IT 3, Olive = MDS.

Tabelle 3.5: Referenzwerte für die Selbst-Diffusionskoeffizienten der beteiligten Komponenten.^[92]

Komponente	Diffusionskoeffizienten [$m^2 s^{-1}$]
Wasser (D_W^0) in wässriger Glycerin-Lösung (20%)	$1,35 \cdot 10^{-9}$
Glycerin (D_G^0) in wässriger Glycerin-Lösung (20%)	$4,09 \cdot 10^{-10}$
$Mg(DS)_2$ (D_M^0) in wässriger $Mg(DS)_2$ -Lösung (7,5%)	$7,21 \cdot 10^{-12}$
IT 3 (D_{IT3}^0) in wässriger IT 3-Lösung (7,5%)	$6,24 \cdot 10^{-11}$
Dekan (D_d^0) in reinem Dekan	$1,24 \cdot 10^{-9}$

Abbildung 3.28 zeigt ein 1H -NMR-Spektrum vom System (oberen Kanal mit der Zusammensetzung: x Dekan 0,7 und x IT 3 0,85).

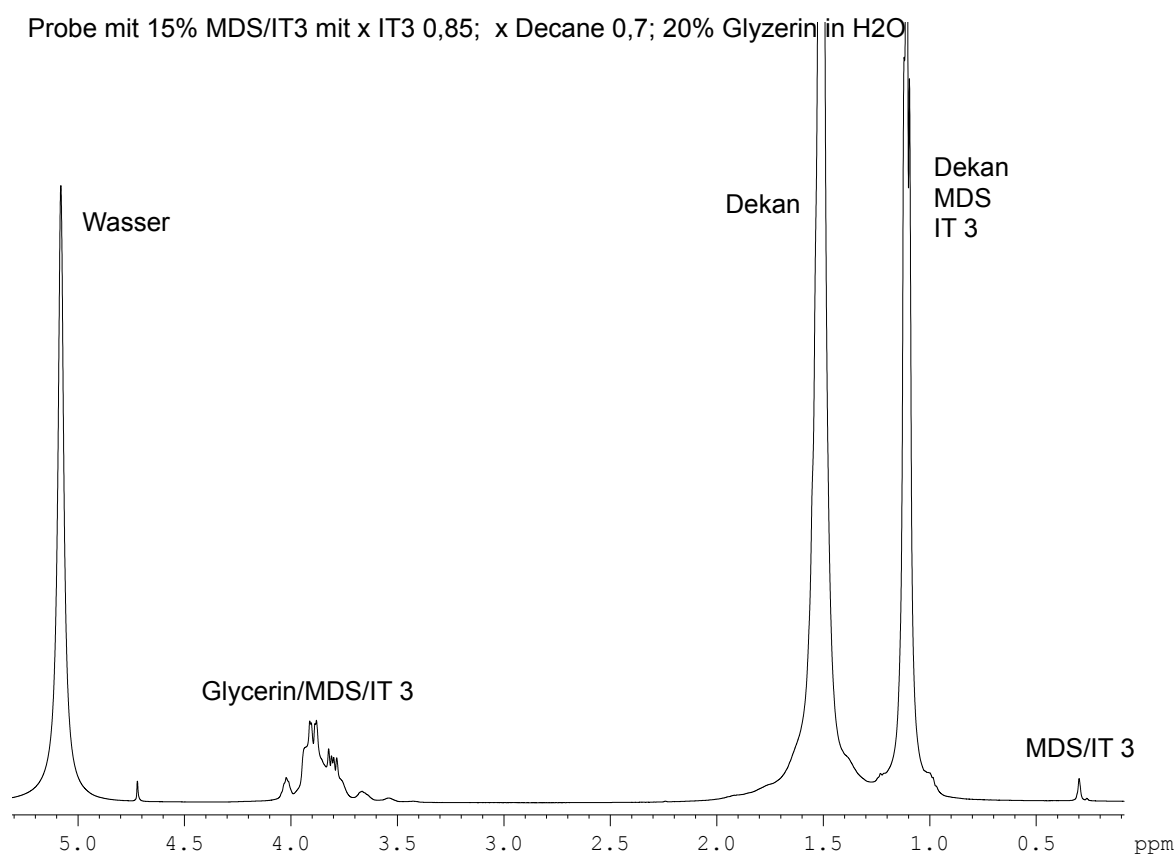


Abbildung 3.28: Protonenspektrum des oberen Phasenkanals einer Mikroemulsion mit der Zusammensetzung x Dekan 0,7 und x IT 3 0,85.

Die PFG-NMR-Analyse basiert auf Peaks, die entweder eindeutig einzelne Systembestandteile (Wasser-Peak zwischen 4,8 und 5,3 ppm und Dekan-Peak zwischen 1,3 und 2,0 ppm) repräsentieren oder der Mischung der Tenside $Mg(DS)_2$ /IT3 zwischen 0,2 und 0,4 ppm zuzuordnen sind.

Die aus den Experimenten resultierenden Stejskal-Tanner Plots für die vier verschiedenen Mischungen des oberen Phasenkanals sind in Abbildung 3.29 dargestellt.

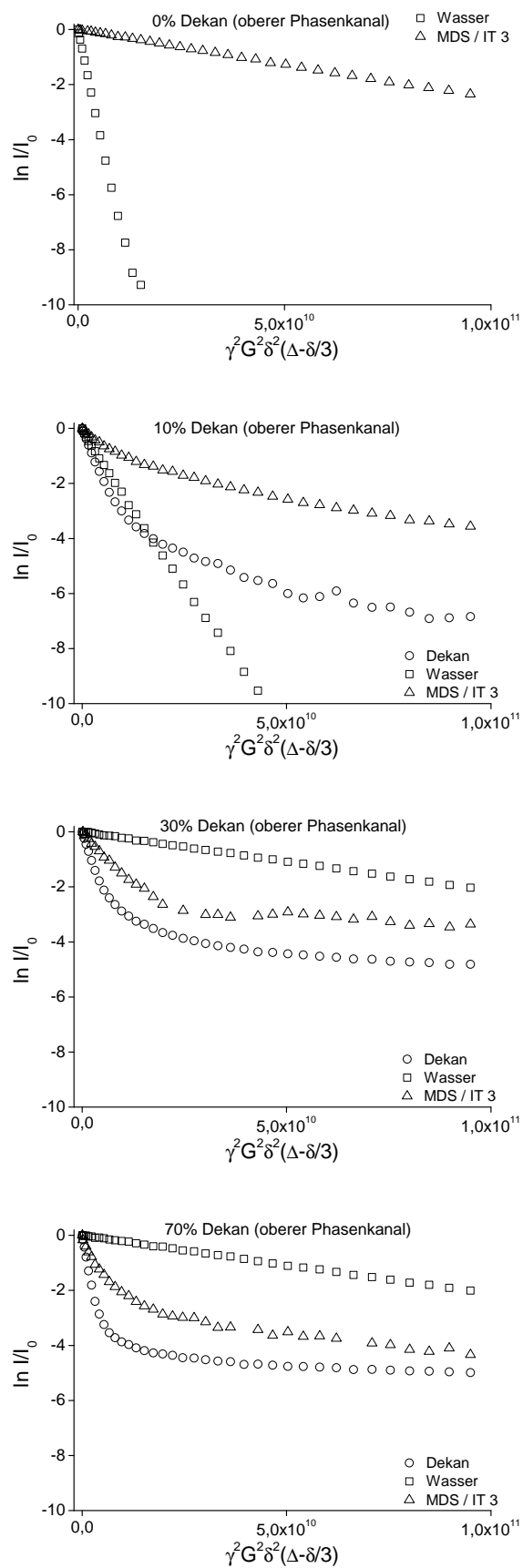


Abbildung 3.29: Stejskal-Tanner Plots für die vier verschiedenen Mischungen des oberen Phasenkanals für Wasser (Quadrat), Tensid (Dreieck) und Dekan (Kreis).^[92]

Die entsprechenden Selbstdiffusionskoeffizienten, die durch „Anfitten“ der Daten mit Gleichung 2.73 und der Software Origin berechnet wurden, sind in Tabelle 3.6 aufgelistet. Zum Vergleich der Daten sind in Tabelle 3.5 die Referenzdaten aller beteiligten Komponenten aufgelistet.

Tabelle 3.6: Apparente Selbstdiffusionskoeffizienten im oberen Phasenkanal. ^[92]

x Wasser	x Dekan	D (Wasser) [m^2s^{-1}]	D (Dekan) [m^2s^{-1}]	D (Dekan, Platau) [m^2s^{-1}]
1	0	$6,80 \cdot 10^{-10}$	-	-
0,9	0,1	$2,20 \cdot 10^{-10}$	$3,65 \cdot 10^{-10}$	$5,68 \cdot 10^{-11}$
0,7	0,3	$2,14 \cdot 10^{-11}$	$4,32 \cdot 10^{-10}$	$1,02 \cdot 10^{-11}$
0,5	0,5	$9,41 \cdot 10^{-12}$	$6,48 \cdot 10^{-10}$	$5,74 \cdot 10^{-12}$
0,3	0,7	$2,13 \cdot 10^{-11}$	$7,07 \cdot 10^{-10}$	$8,76 \cdot 10^{-12}$

Der erste Plot (Abbildung 3.29 a) zeigt die Situation in der Abwesenheit von Dekan (x Dekan 0). Für das Wasser-Signal ist ein steiler Zerfall, dem eine Selbstdiffusionskonstante von $D_w = 6,80 \cdot 10^{-10} m^2 s^{-1}$ entspricht, zu erkennen. Dies ist etwas geringer als der Referenzwert für Wasser D_W^0 , was zeigt, dass das Wasser eine kontinuierliche Phase bildet, die mit der Phasengrenze wechselwirkt. Dagegen verläuft das Signal für $Mg(DS)_2/IT3$ in einer relativ flachen Zerfallskurve, die auf eine Struktur des Tensids, welche nur eine eingeschränkte Mobilität von $Mg(DS)_2$ - und IT 3-Molekülen ermöglicht, schließen lässt.

Die Situation verändert sich wesentlich, wenn die Probe 10% Dekan (x 0,1 Dekan, Abbildung 3.29 b) enthält. Nun ist die Beweglichkeit des Wassers um einen Faktor von drei herabgesetzt ($D_w = 2,22 \cdot 10^{-10} m^2 s^{-1}$). Für alle weiteren Bestandteile des Systems, also Dekan und die Tenside, ergeben sich gekrümmte Zerfallskurven aus denen für jeden Bestandteil zwei deutlich unterschiedliche Selbstdiffusionskonstanten resultieren. Der größte Teil der Dekan-Fraktion (und ein kleiner Teil der Tenside) zeigt eine Selbstdiffusionskonstante, die mit $D_d = 3,65 \cdot 10^{-10} m^2 s^{-1}$ nur geringfügig kleiner als ein Drittel des Wertes für reines Dekan ist.

Der relativ kleine Anteil an Dekan zeigt an, dass in der kontinuierlichen Phase Dekan-moleküle stark von dispergierten Phasengrenzen gehindert wird. Gleichzeitig ergibt sich aus den Leitfähigkeiten eindeutig, dass die wässrige Phase nicht kontinuierlich ist. Der langsamere Teil des Dekans (ca. 3%) scheint mit dem Großteil des Tensids assoziiert zu sein ($D_d = 5,68 \cdot 10^{-11} m^2 s^{-1}$).

Insgesamt sind die Selbstdiffusionskonstanten kompatibel mit einer „High Internal Phase W/O -Mikroemulsion“ (W/O -HIPME) mit 90% Wasser in 10% Dekan. Offensichtlich ist ein kleiner Anteil des Dekans sehr eng mit der Tensidschicht verbunden, was den langsam Anteil des Dekan erklärt. Entsprechend wird auch ein Teil des Tensids in der Dekan-Phase gelöst, was der schnell zerfallende Anteil des $Mg(DS)_2/IT3$ -Signals zeigt. Die hohe Selbstdiffusionsgeschwindigkeit des Wassers zeigt einen signifikanten Austausch von Wassermolekülen durch dünne Dekan-Filme, die die Wassertropfen voneinander trennen.

Mit zunehmendem Dekan-Anteil (0,3, 0,5 und 0,7) verschiebt sich das System langsam in Richtung einer herkömmlichen Wasser-in-Öl-Mikroemulsion (Fig. 4c und d, Tabelle 3.6). Die Beweglichkeit des Wassers wird reduziert von $D_w = 2,14 \cdot 10^{-11} m^2 s^{-1}$ auf $D_w = 2,13 \cdot 10^{-11} m^2 s^{-1}$. Die Beweglichkeit des Tensids und auch der „langsamere“ Anteil der Dekan-Fraktion verlangsamt sich um einen Faktor von fünf ($D_d = 1,02 \cdot 10^{-11} m^2 s^{-1}$, $D_d = 5,74 \cdot 10^{-12} m^2 s^{-1}$ und $D_d = 8,76 \cdot 10^{-12} m^2 s^{-1}$ für die Dekan-Anteile 0,3, 0,5 und 0,7). Dagegen weist der „schnelle“ Anteil des Dekan Selbstdiffusionswerte auf, die dicht an dem von reinem Dekan $D_d^0 = 1,24 \cdot 10^{-9} m^2 s^{-1}$ ($D_d = 4,32 \cdot 10^{-10} m^2 s^{-1}$, $D_d = 6,48 \cdot 10^{-10} m^2 s^{-1}$ und $D_d = 7,07 \cdot 10^{-10} m^2 s^{-1}$ für Dekan-Anteile von 0,3, 0,5 und 0,7) heranreichen.

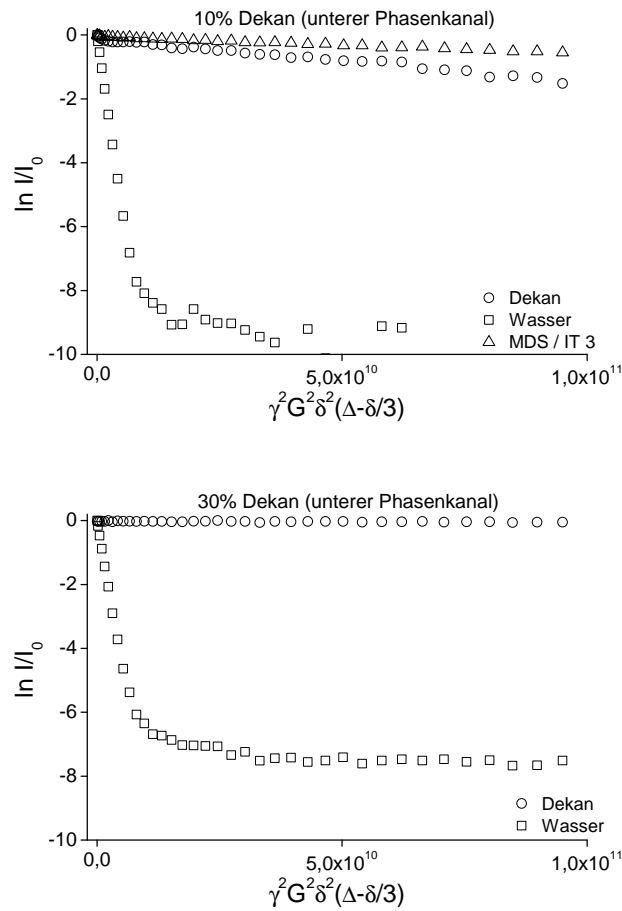
In dieser Situation kann die beobachtete Verschiebung der Wassermoleküle weitgehend der Brownschen Bewegung von kleinen Wassertropfchen in der kontinuierlichen Dekan-Phase zugeschrieben werden. Setzt man die Viskosität von Dekan bei Raumtemperatur ein, kann der Durchmesser der Wassertropfchen auf ca. 20 nm abgeschätzt werden. Wie zuvor wird angenommen, dass ein Teil des Tensids in der kontinuierlichen Dekan-Phase gelöst ist, was zu dem anfänglichen schnellen Zerfall des $Mg(DS)_2/IT3$ -Signal führt. Auch hier wird ein kleiner Anteil des Dekans in der Tensidschicht, die sich um die Wassertropfchen gelegt hat, gelöst, was zu dem flachen Plateau des Dekan-Signals führt. Die Tatsache, dass die Selbstdiffusionskoeffizienten für Wasser etwas größer sind als bei Tröpfchen an einer Grenzfläche, zeigt den Austausch von einem kleinen Anteil von Wassermolekülen der zwischen den Tröpfchen über die hydrophobe Phase stattfindet, einen Effekt der mit der Ostwaldreifung verknüpft ist.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen für den oberen Phasenkanal weisen die Abweichungen zwischen den PFG-NMR-Ergebnissen von unterschiedlichen Positionen im unteren Phasenkanal nicht auf dramatische strukturelle Veränderungen hin, obwohl die Selbstdiffusionskonstanten mit der Änderung des Dekan-Anteils variieren. Ein Beispiel für einen

Tabelle 3.7: Apparente Selbstdiffusionskoeffizienten im unteren Phasenkanal. ^[92]

x	x	D (Wasser)	D (Dekan, Platau)	D (Dekan)
Wasser	Dekan	$[m^2 s^{-1}]$	$[m^2 s^{-1}]$	$[m^2 s^{-1}]$
0,9	0,1	$1,04 \cdot 10^{-9}$	$1,79 \cdot 10^{-11}$	$1,37 \cdot 10^{-11}$
0,7	0,3	$8,36 \cdot 10^{-10}$	$9,04 \cdot 10^{-12}$	$2,88 \cdot 10^{-13}$

entsprechenden Stejskal-Tanner-Plot für den unteren Phasenkanal wird in Abbildung 3.30 dargestellt, die dazu gehörenden aparenten Selbstdiffusionskoeffizienten für zwei Punkte im unteren Phasenkanal sind in Tabelle 3.7 aufgeführt.


Abbildung 3.30: Protonenspektrum des unteren Phasenkanals für 10 % (oben) und 30 % (unten) Dekan. ^[92]

Die Daten für Wasser und Tensidgemisch ähneln denen des oberen Phasenkanals in Abwesenheit von Dekan. Wiederum zeigt das Wasser-Signal, welches sehr steil abfällt, mit den Selbstdiffusionskoeffizienten von $1,04 \cdot 10^{-9} m^2 s^{-1}$ bei einem Dekananteil von 0,1 und $8,36 \cdot 10^{-10} m^2 s^{-1}$ für einen Dekananteil von 0,3 Werte, die nahe beim Referenzwert von

Wasser ($D_W^0 = 1,35 \cdot 10^{-9} \text{m}^2 \text{s}^{-1}$) liegen. Im Gegensatz hierzu weist das Dekan-Signal eine zunehmend verlangsamte Mobilität auf ($1,37 \cdot 10^{-11} \text{m}^2 \text{s}^{-1}$ und $2,88 \cdot 10^{-13} \text{m}^2 \text{s}^{-1}$), die der Brownschen Bewegung von Tröpfchen entspricht die sich ausdehnen.

Die sehr große Differenz zwischen den beiden Selbstdiffusionskonstanten von Dekan kann zumindest in Teilen durch den „obstruction effect“^[176] erklärt werden, der bei den hohen Volumenanteilen dispergierter Tröpfchen im Fall von $x = 0,3$ für Dekan zu erwarten ist. Das Tensid scheint mit den Dekan-Tröpfchen assoziiert zu sein, obwohl seine Selbstdiffusionsrate geringfügig größer ist. Letzteres zeigt eine monomere Löslichkeit des Tensids in der wässrigen Phase. Alles in allem sind die Daten eindeutig einer *O/W*-Mikroemulsion mit einer vom Dekan-Anteil abhängig wachsenden Tröpfchengröße zuzuordnen. Teile der Tensidmoleküle vollziehen eine schnellere Selbstdiffusion über den molekularen Austausch mit Mizellen, die die leichte Abweichung zwischen den Steigungen der Dekan- und Tensid-Signale erklären würde. Ein extrem kleiner Anteil an Wassermolekülen ist mit Dekan-Tröpfchen assoziiert, womit sich das Plateau des Wasser-Signals für $\ln I/I_0 < -8$ erklärt. Allerdings ist dieser Beitrag mit nur 0,01% schon sehr nahe am Signal/Rausch-Verhältnis und ist daher eher mit Vorsicht zu interpretieren. Zur Übersicht werden die Selbstdiffusionskonstanten D für H_2O und Dekan in Abhängigkeit des Dekan-Anteils in Abbildung 3.31 dargestellt.

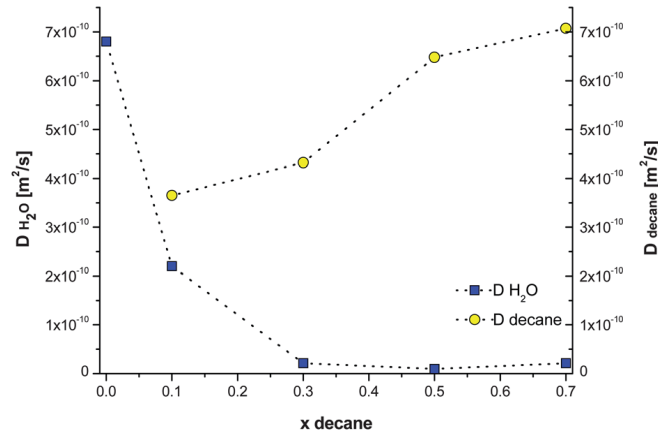


Abbildung 3.31: Überblick über die Selbstdiffusionskonstanten von Wasser und Dekan in Abhängigkeit vom Dekan-Anteil im oberen Phasenkanal der Mikroemulsion. ^[92]

3.3.2.2 PFG-NMR Experimente nach Zugabe von Salz

Um den Einfluss von Ionen zu überprüfen, werden zwei Mikroemulsionen mit unterschiedlichen Salzkonzentrationen mittels PFG-NMR verglichen. Die erste Probe ohne NaCl hat die Zusammensetzung $x_{\text{IT}} 3 0,7$ und $x_{\text{Dekan}} 0,3$. Die zweite Probe hat die Zusammensetzung $x_{\text{IT}} 3 0,615$ und $x_{\text{Dekan}} 0,3$ und ein Molverhältnis von $Mg(\text{DS})_2$:

$NaCl = 1 : 1$. Die daraus resultierenden Stejskal-Tanner-Plots sind in Abbildung 3.32 und die entsprechenden apparenten Selbstdiffusionskonstanten sind in Tabelle 3.8 aufgeführt.

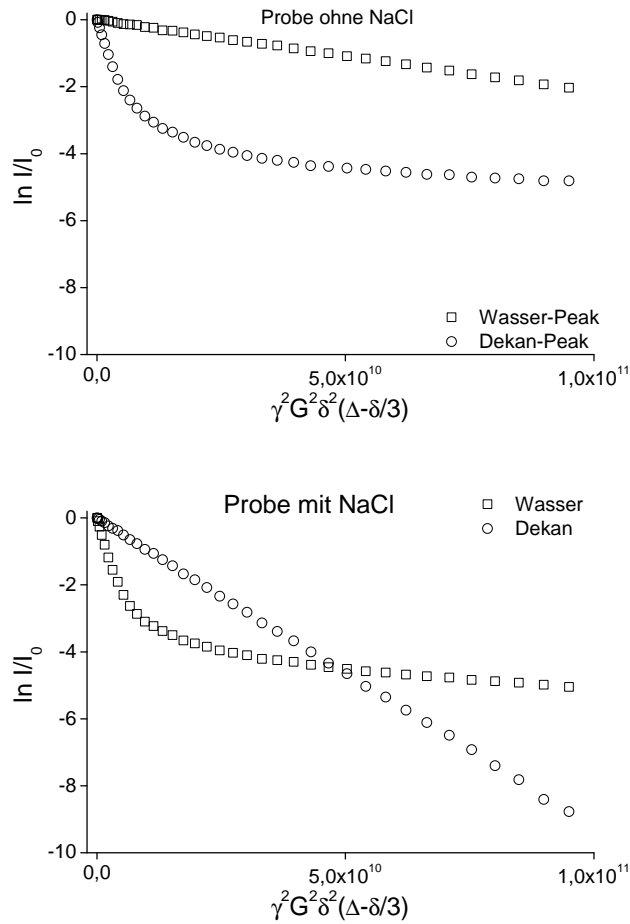


Abbildung 3.32: Stejskal-Tanner-Plots von Dekan und Wasser bei $x_{IT} = 0,7$ und $x_{Dekan} = 0,3$ bei Abwesenheit (oben) von NaCl und mit NaCl (unten).^[92]

Tabelle 3.8: Apparente Selbstdiffusionskoeffizienten Probe Dekan 10% mit und ohne NaCl Zusatz.^[92]

Probe	D (Wasser) [$m^2 s^{-1}$]	D (Dekan) [$m^2 s^{-1}$]	D (Dekan, Plateau) [$m^2 s^{-1}$]
Probe mit NaCl	$2,14 \cdot 10^{-11}$	$4,32 \cdot 10^{-10}$	$1,02 \cdot 10^{-11}$
Probe ohne NaCl	$9,21 \cdot 10^{-11}$	$4,68 \cdot 10^{-10}$	$1,72 \cdot 10^{-11}$

Der Plot des Dekan-Signals hat sich durch den Zusatz von NaCl nicht wesentlich verändert. Nach Zugabe des Salzes befindet sich Dekan weiterhin in einer kontinuierlichen Phase. Der Signalabfall für Wasser hat sich jedoch drastisch verändert. Die Beweglichkeit

$D_w = 9,21 \cdot 10^{-11} m^2 s^{-1}$ des Wasser-Signals der Probe mit NaCl ist erhöht. Dennoch ist es auch noch um den Faktor 2 kleiner im Vergleich zu dem Wasser-Signal der HIPME-Probe mit 10% Dekan ohne Zusatz von NaCl. Es ist wahrscheinlich, dass das Wasser nur langsam durch die organische Phase diffundieren kann. Obwohl die Ergebnisse der Leitfähigkeiten einen Übergang der HIPME-Struktur in eine bikontinuierliche Struktur durch Zugabe von Salz zu der Mikroemulsion zeigen, können die NMR Ergebnisse dies nicht bestätigen.

3.3.3 Diskussion

Die PFG-NMR Experimente haben gezeigt, dass die Nanostruktur im oberen Phasenkanal des untersuchten Mikroemulsionsgemisches, welches aus einem anionisch/nicht-ionischem Tensidgemisch aufgebaut ist, aus einer bikontinuierlichen L_3 -Phase, mit weniger als 30% Öl im Lösungsmittelgemisch, in eine W/O -HIPME Struktur, übergeht. Die Mikroemulsion im unteren Phasenkanal weist eine O/W -Struktur auf.

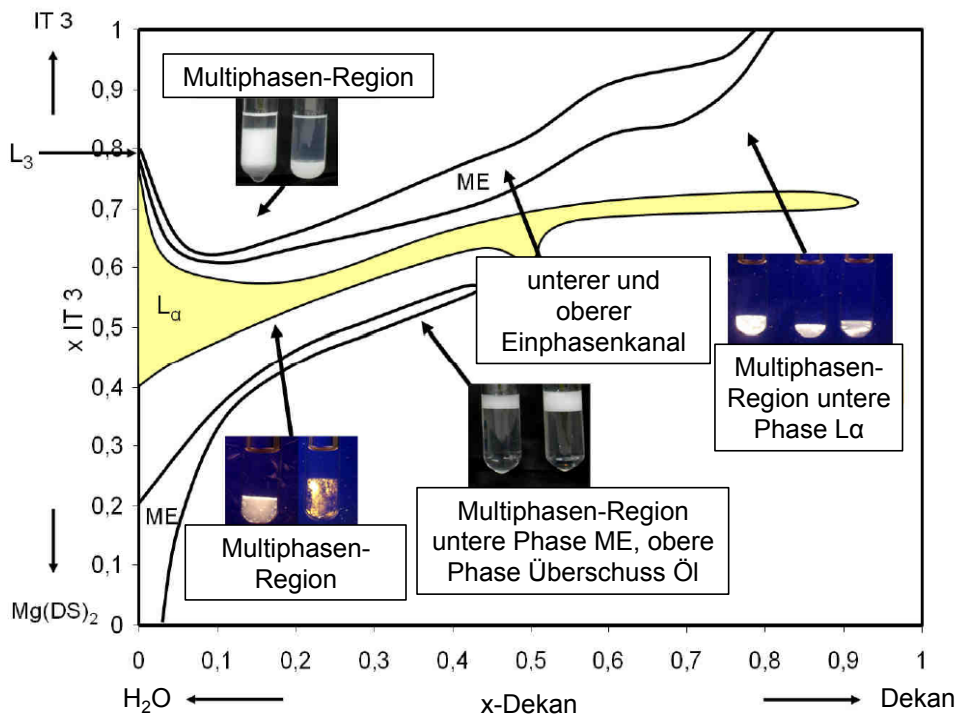


Abbildung 3.33: Phasendiagramm der untersuchten Mikroemulsion. System bei $Mg(DS)_2$ / IT 3- Wasser / Dekan bei 15% (w/w) Tensid und 25° C, 20% Glycerin in Wasser. ^[91,92]

Die Einphasen-Kanäle des Mikroemulsionssystem wurden mit Hilfe der gepulsten Feldgradienten NMR (PFG-NMR) untersucht. Bei konstanter Tensidkonzentration und Temperatur zeigt das Phasendiagramm (Abbildung 3.33) zwei einphasige Mikroemulsions-

Kanäle die durch einen anisotropen lamellaren Kanal getrennt sind. Der untere Kanal der Mikroemulsion verläuft dabei von der Wasserseite des Phasendiagramms zu einer mizellaren L_1 -Phase und erreicht dann mit zunehmendem Massenanteil an Dekan im Lösungsmittelgemisch und zunehmendem Massenanteil an lipophilen Co-Tensid in der Tensidmischung in die Mitte des Phasendiagramms. Der obere Kanal der Mikroemulsion verläuft von der Seite der wässrigen L_3 -Phase zur Ölseite des Diagramms.

Die Eigendiffusionskoeffizienten unterstützen die bisherigen Ergebnisse die besagen, dass die Nanostruktur im oberen Kanal bei Konzentrationen unter 30% des Öls im Lösungsmittelgemisches einen abrupten Übergang von einer bikontinuierlichen Struktur zu einer Wasser-in-Öl Phase mit einer HIPME-Struktur durchläuft. Im unteren Mikroemulsion Kanal herrscht dagegen eine Öl-in-Wasser-Struktur vor. Die HIPME Struktur ist ein Merkmal der verwendeten Tensidmischung und wird wahrscheinlich durch die hohe Grenzflächenspannung zwischen der wässrigen verdünnten Tensid-Phase und dem Öl gebildet. Durch den Zusatz von Salz, werden die Strukturen der HIPME offensichtlich gestört, was zu einer erhöhten Leitfähigkeit und höheren Diffusionsgeschwindigkeiten für die Wasser-Moleküle führt.

Die Daten für das Wasser-Signal zeigen eine deutliche Korrelation mit den entsprechenden Leitfähigkeitsdaten.^[92] Im oberen Phasenkanal sinkt mit zunehmender Dekan-Konzentration die Beweglichkeit des Wassers stark ab (Abbildung 3.31). Dieses Verhalten wird durch eine damit korrespondierende Verringerung der Leitfähigkeit, welche als direkte Folge betrachtet werden kann, wiedergegeben. Bei weniger mobilen Wassermolekülen kann erwartet werden, dass auch die Ionen in der wässrigen Lösung entsprechend weniger mobil erscheinen.^[92]

Im Falle des unteren Phasenkanals ist der Verlust der Beweglichkeit der Wassermoleküle unter zunehmendem Dekan-Anteil viel kleiner (siehe Tabelle 3.7).^[92] Dies wird wiederum durch die Leitfähigkeiten, die bei Zugabe von Dekan eine geringe Abnahme zeigen, unterstützt. Hier wird, bei ansteigenden Dekan-Anteilen von 0,1 nach 0,3, die Abnahme der Selbstdiffusionswerte für Wasser um den Faktor von 1,2 von einem etwa gleichen Faktor von 1,25 für die Abnahme der Leitfähigkeiten begleitet. Der Grund dafür liegt vor allem in dem abnehmenden Massenanteil des anionischen $Mg(DS)_2$ in der Tensid-Mischung.

Durch Zugabe von NaCl, steigt die Leitfähigkeit und die Mobilität von Wasser deutlich an. Dennoch ist es unwahrscheinlich, dass die Nanostrukturen mit NaCl dieselbe „schwamm-artige“ Morphologie einer bikontinuierlichen Mikroemulsionen mit einem nicht-ionische Tenside aufweist. Die Werte der Leitfähigkeitsmessungen sind viel nied-

riger als für eine reale bikontinuierliche Mikroemulsion erwartet und die NMR-Signale weisen auf das weitere Vorhandensein einer HIPME-Struktur hin. Nach den vorliegenden NMR Ergebnissen beschreiben wir die Struktur als eine HIPME-Phase mit isolierten Wasser-Domänen.

3.4 Untersuchung der Permeabilität von wassergefüllten Nanokapseln

3.4.1 Allgemeines

Im Arbeitskreis Prof. Dr. C. Mayer werden ölgefüllte Nanokapsel synthetisiert und charakterisiert. Die Synthesen wurden in den letzten Jahren optimiert und immer wieder an die Bedürfnisse im Arbeitskreis angepasst.^[110,177–179]

Parallel zu diesen Arbeiten wurde die Messtechnik der gepulsten Feldgradienten NMR weiter etabliert.^[53,180,181] Nach den Ergebnissen, die im Bereich der Untersuchung von Vesikeln^[75–77,153] für die Permeation verschiedener Tracer-Moleküle erzielt wurden, sollte diese Methode auch bei wassergefüllten Alkylcyanoacrylat-Nanokapseln angewendet werden. Hierzu war es notwendig die bestehenden Synthesen für die Synthese von inversen Nanokapseln (wassergefüllte Nanokapseln) anzupassen und zu optimieren. Erste Arbeiten hierzu wurden von *Kummer*^[182] durchgeführt und von *Koenen*^[183] weitergeführt. Parallel zu diesen Arbeiten wurde auch an der Idee, die Polymerwand der synthetisierten Nanokapseln zu verändern, gearbeitet.^[177,184] Durch die Veränderung der Polymerwand soll die Permeation der Kapselwand gezielt beeinflusst werden.^[185] Die so gewonnenen Erfahrungen sollen auch einen Zugang zur Click-Chemie eröffnen, mit der dann die Kapselwand gezielt an „Targets“ angepasst werden soll.^[185–188]

3.4.2 Ergebnisse der ^1H -NMR Experimente

Im Folgenden werden die Ergebnisse der ^1H -PFG-NMR-Messungen an verschiedenen Nanokapseldispersionen gezeigt. Die Synthesen der Nanokapseldispersionen erfolgten nach den im experimentellen Teil beschriebenen Varianten im Verlauf verschiedener Bachelor- und Masterarbeiten^[183,186–188].

Abbildung 3.34 zeigt einen typischen Stack-Plot der synthetisierten PACA-Kapseln. Das Wassersignal zerfällt sehr schnell bei ansteigenden Gradienten. Die Signale der Tensid-Moleküle, die sich an der Kapseloberfläche befinden, zerfallen im Verlauf der Experimente bei Erhöhung der Gradientenstärke kaum. Dies hängt damit zusammen, dass sich die Nanokapseln während der Diffusionszeit Δ gegenüber den verwendeten Tracer-Molekülen nur sehr wenig bewegen und damit auch das Echo-Signal der Tensid-Moleküle nicht oder nur sehr wenig zerfällt.

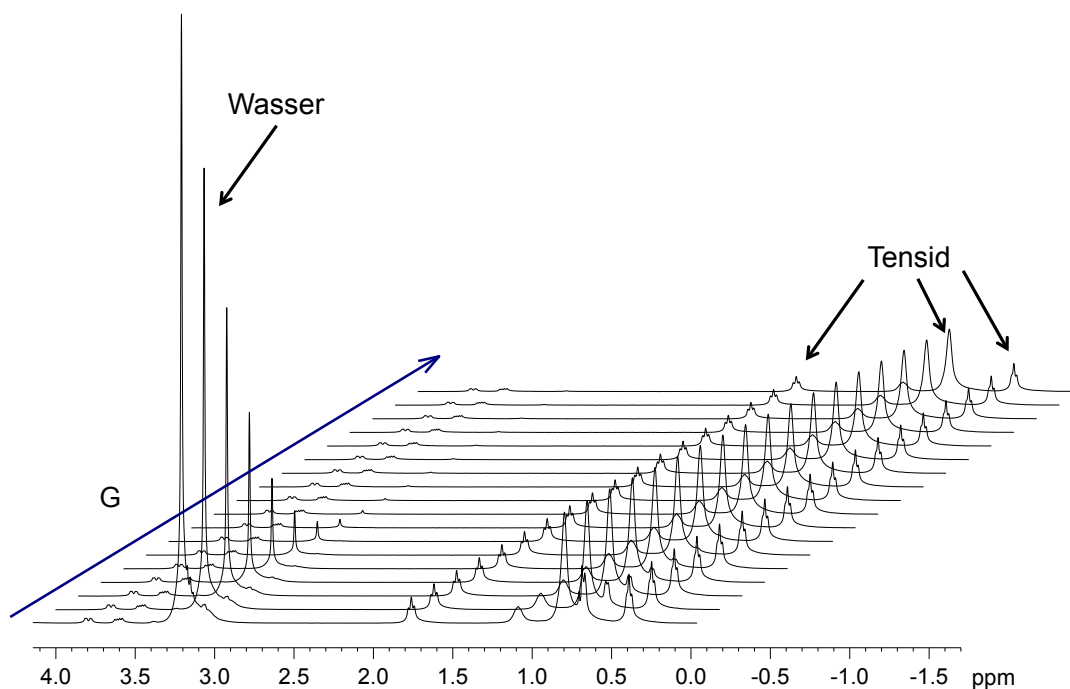


Abbildung 3.34: Zerfall der Signale bei Erhöhung der Gradientenstärke G , Wassersignal sehr schneller Zerfall, Tensid-Signale kaum Zerfall.

Bei der Durchführung der Experimente werden Tracer-Moleküle zu verwenden, deren 1H -Signale sich nicht mit den Signalen der Tensid-Moleküle überlagern. Sollten keine solchen Tracer-Moleküle gefunden werden, muss im Einzelfall entschieden werden, welcher Peak ausgewertet wird oder ob z.B. durch Dekonvolution der Anteil des Tensidmoleküls am Peak herausgerechnet wird. In einigen Fällen wurde der Signalzerfall nur so weit verfolgt, bis das Signal des Tracer-Moleküls so weit zerfallen war, dass nur noch das Signal des Tensid-Moleküls als Restsignal übrig bleibt. Es konnte jedoch nur so verfahren werden, wenn das Signal des Tensid-Moleküls sich im Verlauf der Messung nicht geändert hat.

Erste Experimente mit gepulsten Feldgradienten erfolgten nach der Ultraschallsynthese mit Cyclohexan. In Abbildung 3.35 sind die Ergebnisse aufgeführt.

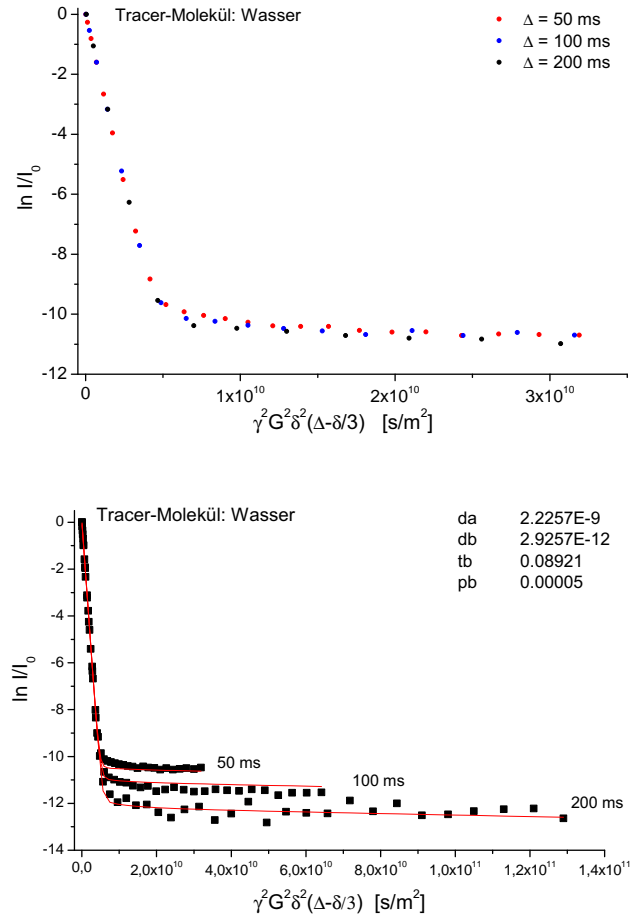


Abbildung 3.35: Austausch von Wasser in Nanokapseldispersionen. Oben: Synthese nach der Ultraschallsynthese mit Cyclohexan ohne MCA. Im ausgewählten Zeitfenster findet kein Austausch der Wassermoleküle statt, die Zerfallskurven laufen zusammen. Unten: Synthese nach der Ultraschallsynthese mit Cyclohexan mit MCA als Vernetzer, Wassermoleküle tauschen im Zeitfenster aus; Verweildauer der Wassermoleküle in den Nanokapseln: $\tau_b = 89 \text{ ms}$.

In Abbildung 3.35 ist im linken Diagramm das Ergebnis einer Standard-Synthese nach der Ultraschallsynthese mit Cyclohexan aufgeführt. Hier laufen die Zerfallskurven für die ausgewählten Diffusionszeiten Δ zusammen, was darauf schließen lässt, dass in dem Zeitfenster kein Austausch der Sondenmoleküle stattfindet. Um die Durchlässigkeit der Polymerhülle zu verändern wurden weitere Synthesen nach durchgeführt, bei denen neben dem Monomer n-BCA auch Methylcanoacrylat (MCA) als Vernetzer eingesetzt wurde. Im linken Diagramm der Abbildung 3.35 sind im Stejskal-Tanner-Plot die typischen abfallenden Zerfallskurven zu erkennen, die auf Austauschprozesse innerhalb des gewählten Zeitfensters hindeuten. Die berechnete Verweildauer τ_b beträgt hier 89 ms.

Um den Einfluss der Temperatur auf die Polymerisation zu untersuchen wurden Synthesen bei erhöhter Temperatur (70° C) durchgeführt, in der neben n-BCA als Monomer

wieder Methylcyanoacrylat (MCA) als Vernetzer zugesetzt wurde. Ausgehend von den Ergebnissen mit Wasser als Tracer-Molekül wurde nun die Permeation von *PEG* 200 und *PEG* 600 in einem zeitaufgelösten NMR-Experiment beobachtet werden. Hierzu wurden kurz vor der Messung 250 μL der Kapseldispersion, die noch keinen Tracer enthält, mit der gleichen Menge einer 10 Gew.-%igen Polymerlösung im NMR-Röhrchen vermengt und anschließend vermessen. Diese Messung erfolgt bei einem festen Gradientenpuls, der so ausgewählt wird, dass das Signal der frei diffundierenden Moleküle komplett zerfallen ist und nur noch die Signale der eingekapselten Tracer-Moleküle gemessen werden. Die Ergebnisse dieser Messungen zeigt Abbildung 3.36.

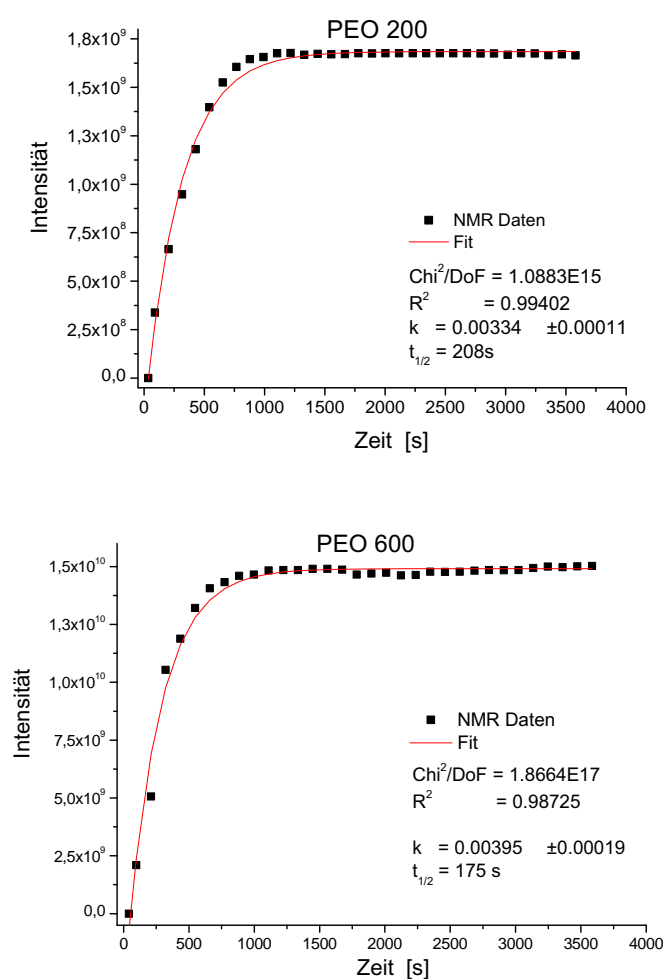


Abbildung 3.36: Permeation von PEG 200 bzw. PEG 600 in PBCA-Nanokapseln; oben: PEG 200; unten: PEG 600; Monomer: n-Butylcyanoacrylat; Vernetzer: MCA.

Die Ergebnisse zeigen deutliche Unterschiede in der Permeation für größere Moleküle, die bei den zeitaufgelösten PFG-NMR Experimenten bei einer Zeitskala von Minuten bis Stunden gemessen werden kann.

Nach diesen Ergebnissen erfolgten nun Experimente nach Kapselsynthesen mittels Ouzo-Effekt. In einem ersten Schritt wurden zunächst Nanokapseln ohne Vernetzer untersucht. In Abbildung 3.37 sind die Ergebnisse der Diffusionsexperimente im Gleichgewicht für Wasser, Ethylenglykol, *PEG* 100 und *PEG* 200 aufgeführt.

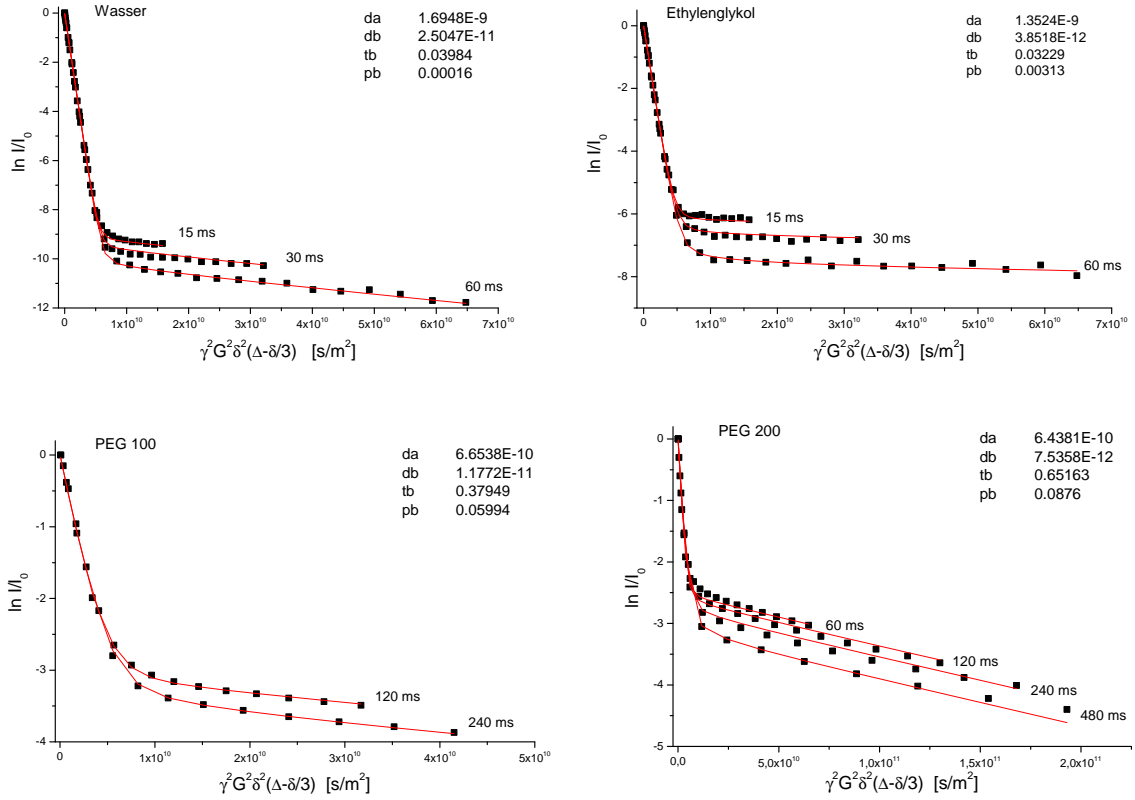


Abbildung 3.37: Zerfallskurven von Wasser, Ethylenglykol, *PEG* 100 und *PEG* 200 in unvernetzten PBCA-Nanokapseln; oben links: Wasser; oben rechts: Ethylenglykol; unten links: *PEG* 100; unten rechts: *PEG* 200; Monomer: n-Butylcyanoacrylat.

Alle Experimente werden bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.38 und Tabelle 3.9 zusammengefasst. Die Messungen zeigen mittlere Verweildauern τ_b von ca. 10 ms für Wasser bis zu ca. 650 ms für *PEG* 200 für die nicht vernetzten Nanokapseln.

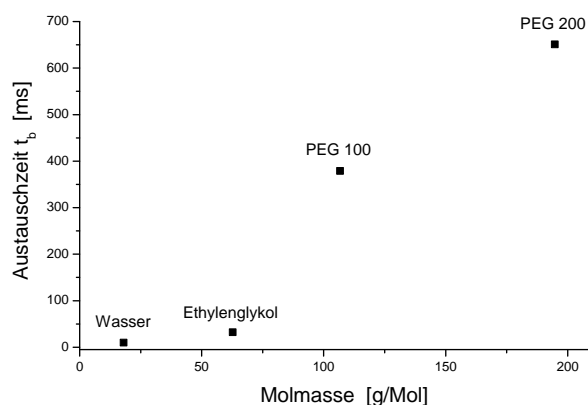


Abbildung 3.38: Verweildauer verschiedener Tracer-Molekülen in unvernetzten PBCA-Nanokapseln. Die Verweildauer wurde gegen die molare Masse der untersuchten Tracer-Moleküle in nicht vernetzten Kapseln aufgetragen; Monomer: n-Butylcyanoacrylat.

Tabelle 3.9: Ergebnisse der ^1H -PFG-NMR-Messungen mit verschiedenen Tracer-Molekülen; freie und gehinderte Diffusion, Austauschverhalten der Tracer-Moleküle in unvernetzten Kapseln.

Probe	freie Diffusion $D_a [m^2 s^{-1}]$	gehinderte Diffusion $D_b [m^2 s^{-1}]$	τ_b [ms]
Wasser	$1,72 \cdot 10^{-9}$	$4,39 \cdot 10^{-12}$	10,4
Ethylenglykol	$1,32 \cdot 10^{-9}$	$3,85 \cdot 10^{-12}$	32,2
PEG 100	$6,65 \cdot 10^{-10}$	$1,17 \cdot 10^{-11}$	379,4
PEG 200	$6,43 \cdot 10^{-10}$	$7,53 \cdot 10^{-12}$	651,6

Die folgenden Abbildungen 3.39 und 3.40 zeigen Ergebnisse der NMR-Messungen von Wasser, Ethylenglykol und verschiedenen PEG als Tracer-Moleküle. Hier wurde bei der Synthese zusätzlich zum Monomer n-BCA ein Vernetzer (C_{10}) (Strukturformel in Abbildung 6.6) zugegeben.

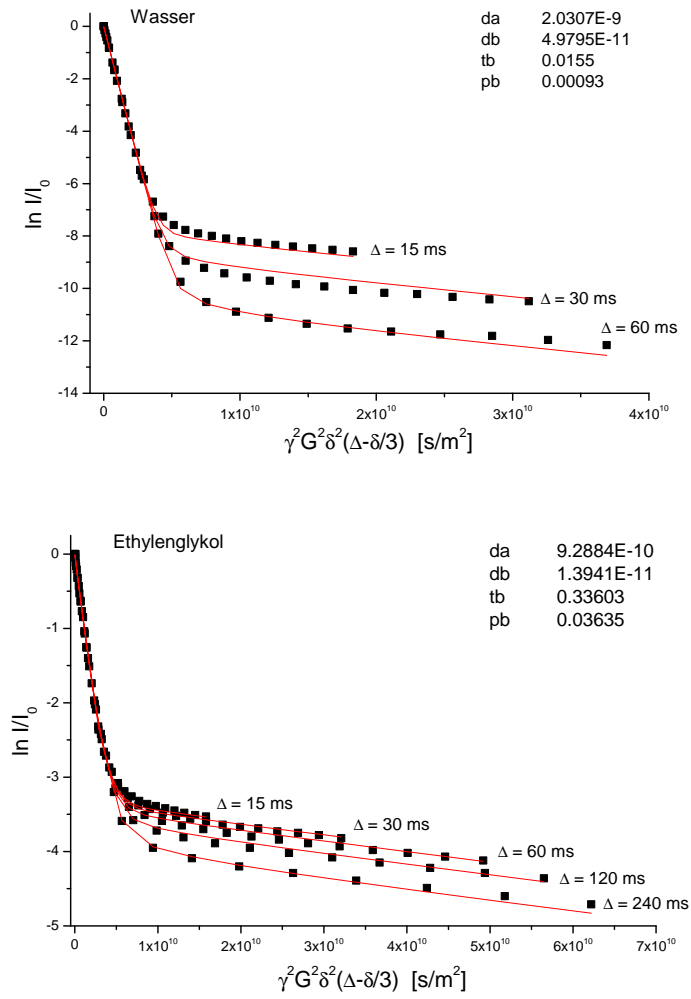


Abbildung 3.39: Zerfallskurven von Wasser (oben) und Ethylenglykol (unten). Monomer: n-Butylcyanoacrylat; Vernetzer: C_{10} .

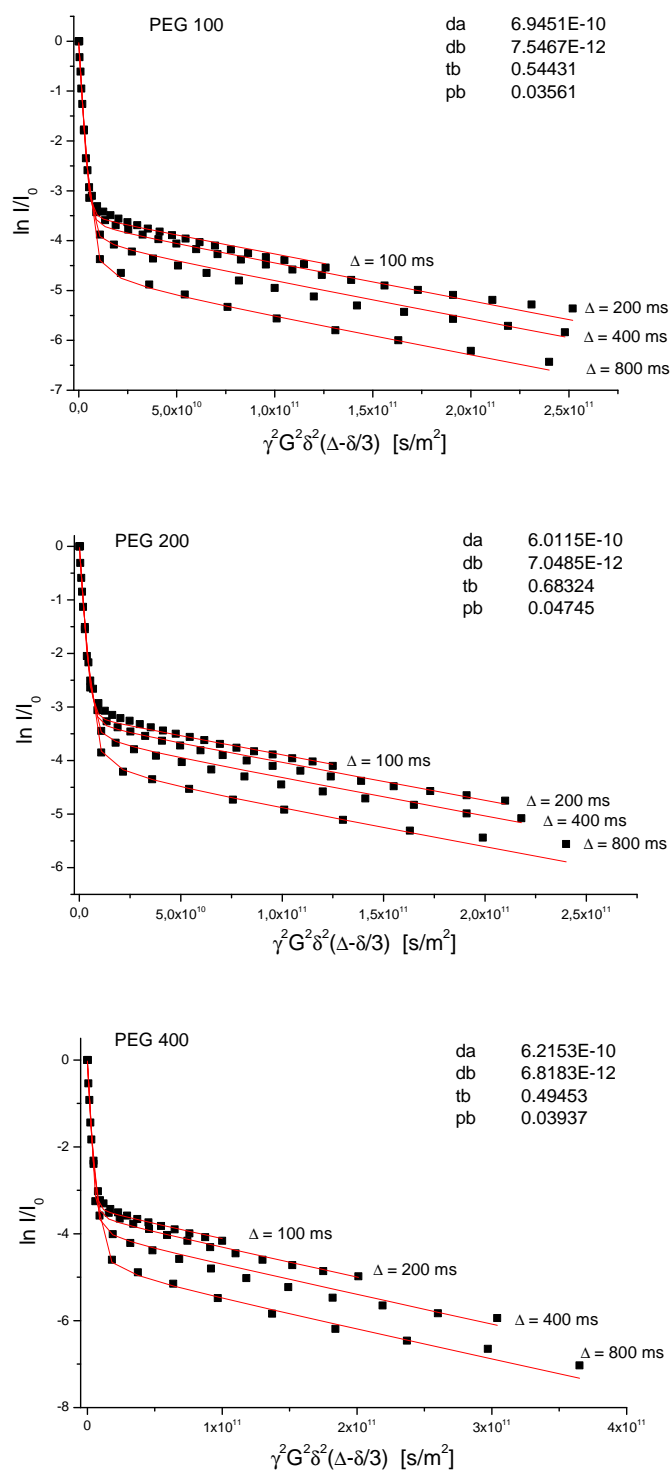


Abbildung 3.40: Zerfallskurven von PEG-Molekülen in PBCA-Nanokapseln; Oben: PEG 100; Mitte PEG 200; Unten PEG 400; Monomer: n-Butylcyanoacrylat; Vernetzer: C_{10} .

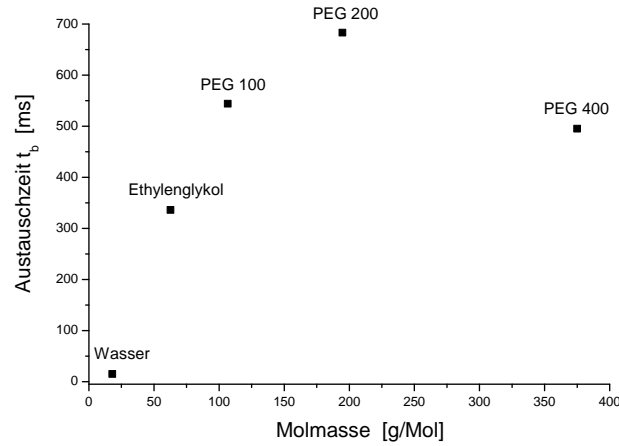


Abbildung 3.41: Verweildauer verschiedener Tracer-Molekülen in vernetzten PBCA-Nanokapseln. Die Verweildauer wurde gegen die molare Masse der untersuchten Tracer-Moleküle aufgetragen; Monomer: n-Butylcyanoacrylat; Vernetzer: C_{10} .

Die Experimente wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.41 und Tabelle 3.10 zusammengefasst.

Tabelle 3.10: Ergebnisse der ^1H -PFG-NMR-Messungen mit verschiedenen Tracer-Molekülen; freie und gehinderte Diffusion, Austauschverhalten der Tracer-Moleküle

Probe	freie Diffusion $D_a \text{ [m}^2\text{s}^{-1}\text{]}$	gehinderte Diffusion $D_b \text{ [m}^2\text{s}^{-1}\text{]}$	τ_b [ms]
Wasser	$2,03 \cdot 10^{-9}$	$4,97 \cdot 10^{-11}$	15,5
Ethylenglykol	$9,28 \cdot 10^{-10}$	$1,34 \cdot 10^{-11}$	336,0
PEG 100	$6,94 \cdot 10^{-10}$	$7,54 \cdot 10^{-12}$	544,3
PEG 200	$6,01 \cdot 10^{-10}$	$7,04 \cdot 10^{-12}$	683,2
PEG 400	$6,21 \cdot 10^{-10}$	$6,81 \cdot 10^{-12}$	495,5

Die Messungen zeigen mittlere Verweildauern τ_b von ca. 15 ms für Wasser, und von bis zu ca. 683 ms für PEG 200 für die vernetzten Nanokapseln. Überraschend ist der Wert von ca. 500 ms für PEG 400, der deutlich unterhalb von dem für PEG 200 liegt.

Beim Vergleich von nicht vernetzten Kapseln mit vernetzten Kapseln ist bei Wasser als Tracer-Molekül ein leichter Anstieg von 10,4 ms auf 15,5 ms in der Verweildauer zu beobachten. Bei Ethylenglykol hingegen ist ein sehr deutlicher Anstieg von 32 ms bei den unvernetzten Kapseln zu 336 ms bei den vernetzten Kapseln zu sehen. Beim Tracer-Molekül PEG 100 steigt die Verweildauer auch deutlich von 379 ms auf 544 ms an. Bei

PEG 200 ist ein geringerer Anstieg von 651 ms auf 683 ms zu beobachten.

Die Ergebnisse zeigen deutliche Unterschiede in der Permeation von Kapseldispersionen ohne Vernetzer gegenüber den Kapseldispersionen, die mit dem C_{10} -Vernetzer synthetisiert wurden. Wie bei den Nanokapseln mit MCA als Vernetzer ist auch hier ein Trend zu einer verminderten Austauschzeit für größere Moleküle deutlich erkennbar, allerdings in einem ganz anderen Zeitrahmen.

Nach diesen Ergebnissen wurden nun Nanokapseldispersionen mit verschiedenen Anteilen am Vernetzer C_{10} synthetisiert und untersucht, um den Einfluss des Vernetzers festzustellen. Die Ergebnisse dieser Experimente sind in den nachfolgenden Tabellen und Diagrammen aufgeführt.

Tabelle 3.11 und die Abbildungen 3.42 und 3.43 fassen die Ergebnisse dieser Experimente zusammen. Mit dem Anstieg an zugesetzten Vernetzer-Anteil steigt auch die Verweilzeit τ_b der Tracer-Moleküle an.

Tabelle 3.11: Ergebnisse der ^1H -PFG-NMR-Messungen der vernetzten PBCA-Nanokapseln; Verweildauer τ_b , Diffusionskoeffizienten D_a und D_b des Wassermoleküls in Abhängigkeit des Vernetzer-Anteils.^[135]

Vernetzer	Vernetzer-Anteil [Mol-%]	τ_b [ms]	D_a [m ² /s]	D_b [m ² /s]	P_{eff} [μm/s]
ohne	0	11.5	$1.68 \cdot 10^{-9}$	$3.25 \cdot 10^{-12}$	3.83
C_{10} -Vernetzer	1	21.8	$1.62 \cdot 10^{-9}$	$1.42 \cdot 10^{-11}$	1.91
C_{10} -Vernetzer	3	24.2	$1.70 \cdot 10^{-9}$	$1.60 \cdot 10^{-11}$	1.89
C_{10} -Vernetzer	5	25.6	$1.76 \cdot 10^{-9}$	$9.98 \cdot 10^{-12}$	1.73
C_{10} -Vernetzer	7	36.1	$1.66 \cdot 10^{-9}$	$4.99 \cdot 10^{-12}$	1.38

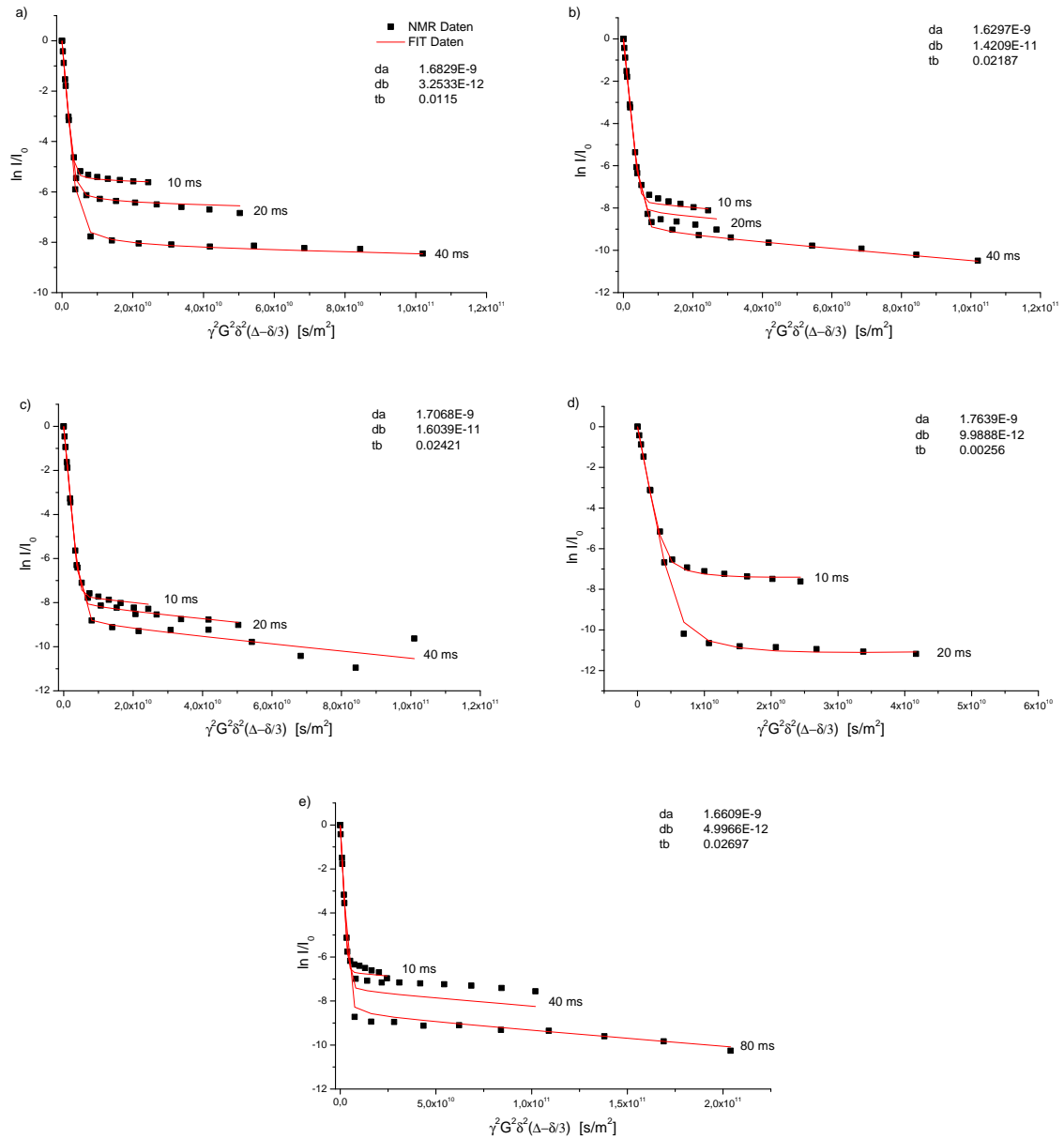


Abbildung 3.42: Stejskal-Tanner-Plot des Wasser-Signals bei verschiedenen Vernetzeranteilen in PBCA-Nanokapseln. a) ohne Vernetzer, b) mit 1 % Vernetzer, c) mit 3 % Vernetzer, d) mit 5 % Vernetzer und e) mit 7 % Vernetzer; Monomer: n-Butylcyanoacrylat; Vernetzer C_{10} .^[135]

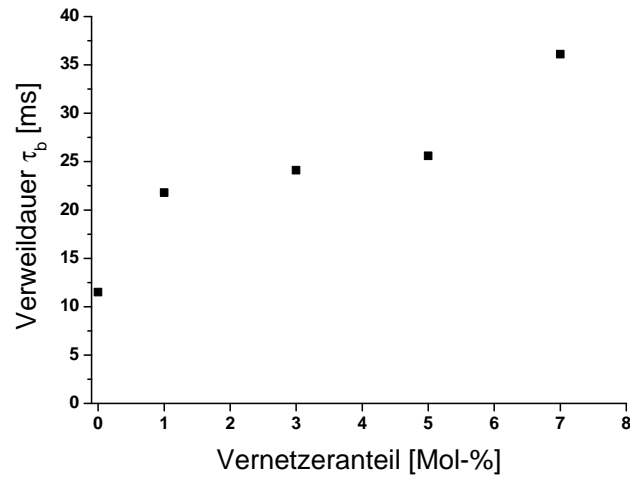


Abbildung 3.43: Verweildauer des Wassers mit verschiedenen Vernetzeranteilen in PBCA-Nanokapseln; Monomer: n-Butylcyanoacrylat; Vernetzer C_{10} .

Die Abhängigkeit des Permeabilisationskoeffizienten P_{eff} vom Vernetzeranteil ist in Abbildung 3.44 dargestellt.

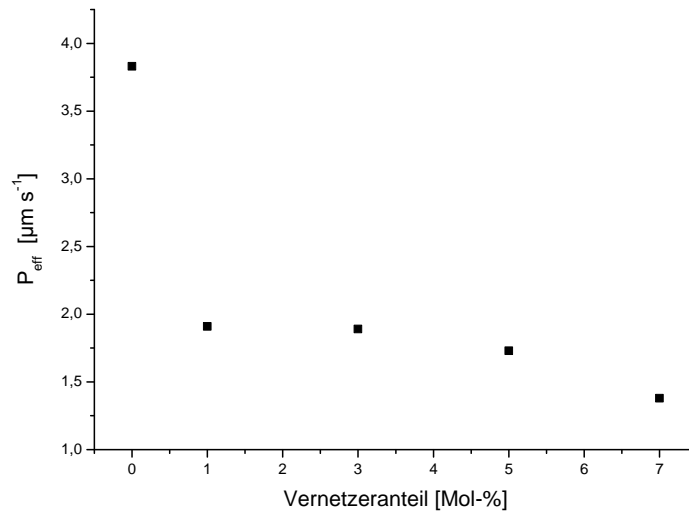


Abbildung 3.44: Effektiver Permeabilisationskoeffizient P_{eff} bei verschiedenen Vernetzeranteilen in PBCA-Nanokapseln; Monomer: n-Butylcyanoacrylat; Vernetzer C_{10} .^[135]

Aufgrund der positiven Ergebnisse der n-BCA-Kapselsystemen, wurde als weiteres Monomer 2-Octyl-Cyanoacrylat zur Synthese von Nanokapseln verwendet. Die Variation des eingesetzten Monomers ergibt die in Tabelle 3.12 und Abbildungen 3.45 und 3.46 aufgeführten Ergebnisse.

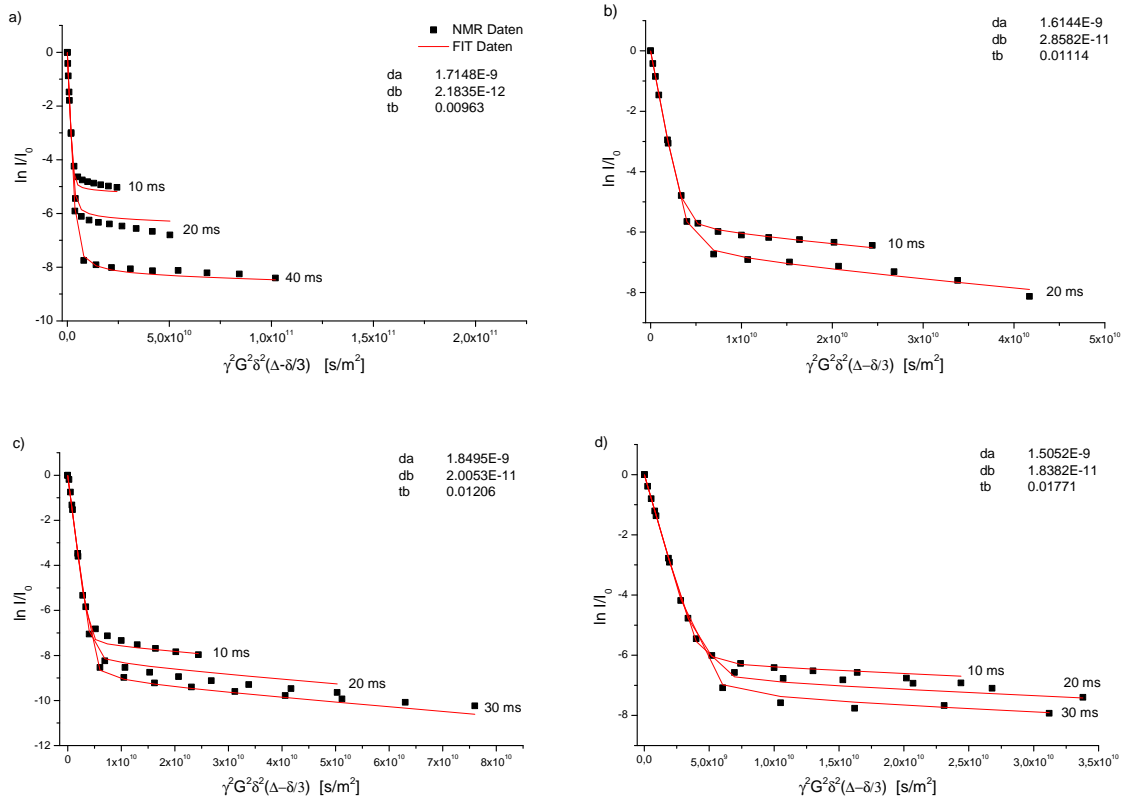


Abbildung 3.45: Stejskal-Tanner-Plot des Wasser-Signals mit verschiedenen Vernetzeranteilen in PBCA-Nanokapseln; a) ohne Vernetzer, b) mit 1 % Vernetzer, c) mit 3 % Vernetzer und d) mit 5 % Vernetzer; Monomer: 2-Octyl-Cyanoacrylat; Vernetzer C_{10} .

Tabelle 3.12: Ergebnisse der ^1H -PFG-NMR-Messungen der vernetzten POCA-Nanokapseln; Verweildauer τ_b , Diffusionskoeffizienten D_a und D_b des Wassermoleküls in Abhängigkeit des Vernetzer-Anteils.

Vernetzer	Vernetzer-Anteil [Mol-%]	τ_b [ms]	D_a [m ² /s]	D_b [m ² /s]	P_{eff} [μm/s]
ohne	0	9.6	$1.71 \cdot 10^{-9}$	$2.18 \cdot 10^{-12}$	4.70
C_{10} -Vernetzer	1	11.1	$1.61 \cdot 10^{-9}$	$2.85 \cdot 10^{-11}$	4.44
C_{10} -Vernetzer	3	12.6	$1.84 \cdot 10^{-9}$	$2.00 \cdot 10^{-11}$	3.61
C_{10} -Vernetzer	5	17.7	$1.50 \cdot 10^{-9}$	$1.83 \cdot 10^{-11}$	2.85

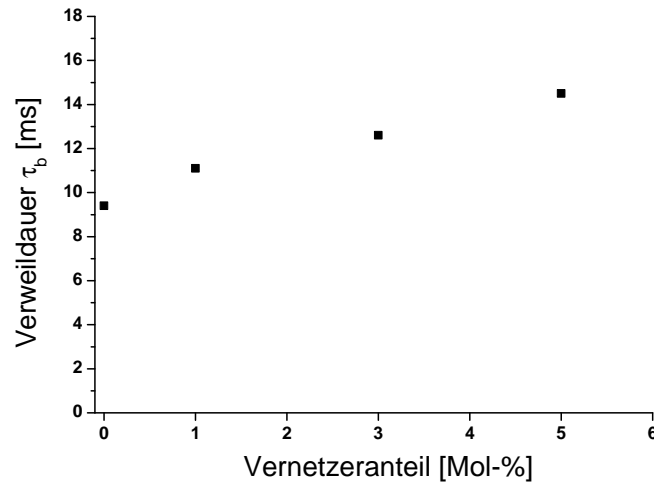


Abbildung 3.46: Verweildauer des Wassers bei verschiedenen Vernetzeranteilen in POCA-Nanokapseln; Monomer: 2-Octyl-Cyanoacrylat; Vernetzer C_{10} .

Die Abhängigkeit des Permeabilisationskoeffizienten P_{eff} vom Vernetzeranteil ist in Abbildung 3.47 dargestellt.

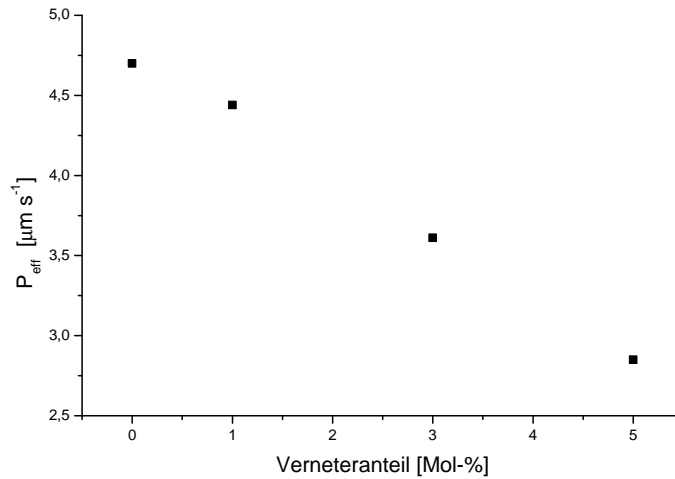


Abbildung 3.47: Effektiver Permeabilisationskoeffizient P_{eff} bei verschiedenen Vernetzeranteilen in POCA-Nanokapseln; Monomer: 2-Octyl-Cyanoacrylat; Vernetzer C_{10} .

Der Vergleich der beiden eingesetzten Monomere zeigt, dass die Nanokapseln mit n-BCA als Monomer für Wassermoleküle zu längeren Verweildauern τ_b führen. Weiterhin ist zu erkennen, dass, wie in den Abbildungen 3.44 und 3.47 dargestellt, höhere Mengen an zugesetztem Vernetzer sowohl bei den PBCA- als auch den POCA-Kapseldispersionen zu deutlich dichteren und weniger permeablen Polymermembranen führen.

Für medizinische Anwendungen (z.B. Einkapselung eines „Danger-Signals“ für die Arbeitsgruppe Prof. Brandau) wurde die Kapselsynthese mit Miglyol, eine Variante der Kapselsynthese mittels Ouzo-Effekt bei der Miglyol als kontinuierliche Phase verwendet wird, ausgewählt. Erste PFG-NMR-Messungen mit diesen Kapseln zeigen, dass für die sehr kleinen Tracer-Moleküle Wasser und Ethanol im gewählten Zeitfenster von 15 ms – 75 ms keine messbaren Austauschprozesse stattfinden.

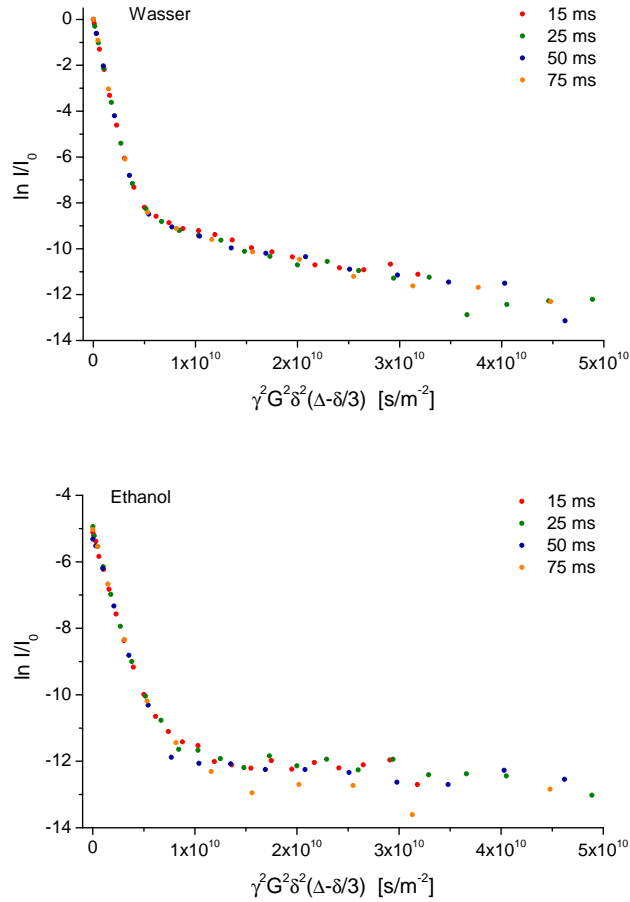


Abbildung 3.48: Stejskal-Tanner-Plot von PACA-Nanokapseln in der Variante „Kapselsynthese mit Miglyol“, Monomer: n-Butylcyanoacrylat; Tracer: oben: Wasser, unten: Ethanol.

Die Abbildung 3.48 kann auch so interpretiert werden, dass eventuell stattfindende Austauschprozesse für diese kleinen Moleküle schneller verlaufen, da sich im gewählten Zeitfenster der Signalzerfall für die verwendeten Tracer-Moleküle sehr schnell vollzieht. Die Messwerte schwanken sehr deutlich im hinteren Abschnitt des Diagramms, was darauf hindeutet, dass der Signalzerfall des Echosignals im Bereich des Rauschens liegt. Die Tracer-Moleküle, die sich zum Start der Messung in den Kapseln befinden, verlassen diese sehr schnell während der Diffusionszeit Δ , so dass das Echosignal, welches nach dem zweiten Gradientenpuls empfangen wird, sehr klein ist.

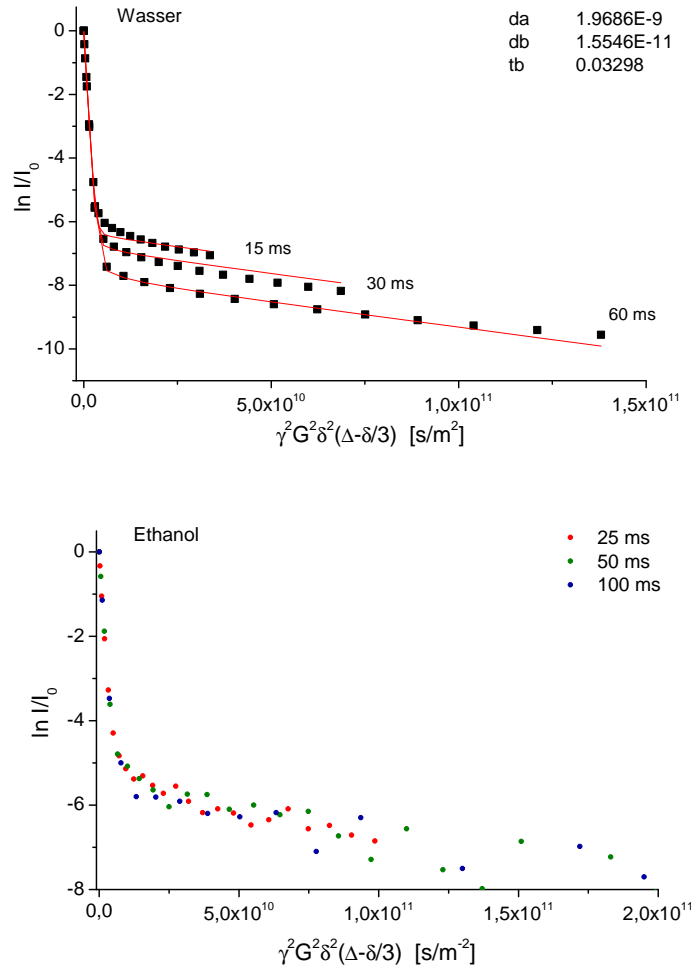


Abbildung 3.49: Stejskal-Tanner-Plot von POCA-Nanokapseln in der Variante „Kapselsynthese mit Miglyol“, Monomer: 2-Octyl-Cyanoacrylat; Tracer: oben: Wasser, unten: Ethanol.

Abbildung 3.49 zeigt Messungen mit Wasser und Ethanol als Tracer-Moleküle, die an Kapseln durchgeführt wurden, welche mit 2-Octyl-Cyanoacrylat als Monomer synthetisiert wurden. Die Kapseln zeigen für Wasser mit $\tau_b = 32$ ms einen deutlichen Austauschprozess. Für Ethanol zeigt sich hier wie in Abbildung 3.48 im gemessenen Zeitfenster kein Austausch.

Die Ergebnisse der Messungen führten zu weiteren Experimenten mit verschiedenen Polyethylenglykol-Molekülen als Sonde. Die Ergebnisse der Gleichgewichtsmessungen von PEG 200, PEG 600, PEG 2000 und PEG 6000 zeigen die Abbildungen 3.50 und 3.51 auf den nachfolgenden Seiten.

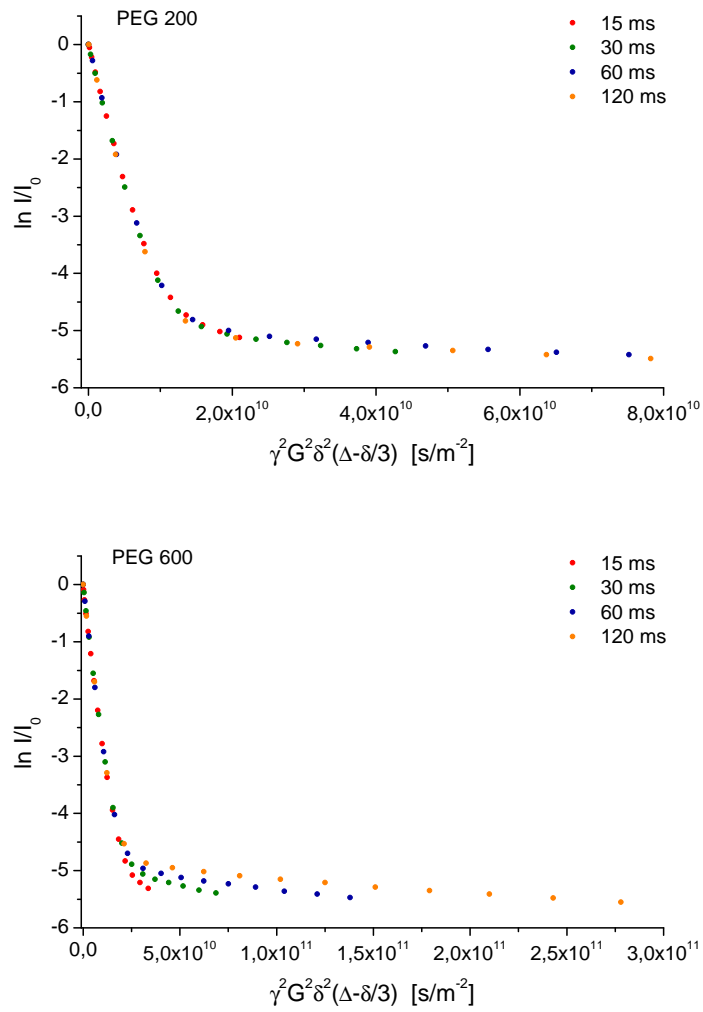


Abbildung 3.50: Stejskal-Tanner-Plot von POCA-Nanokapseln mit Polyethylenglykol als Sonde, Monomer: 2-Octyl-Cyanoacrylat; Tracer: Von oben nach unten: PEG 200 und PEG 600.

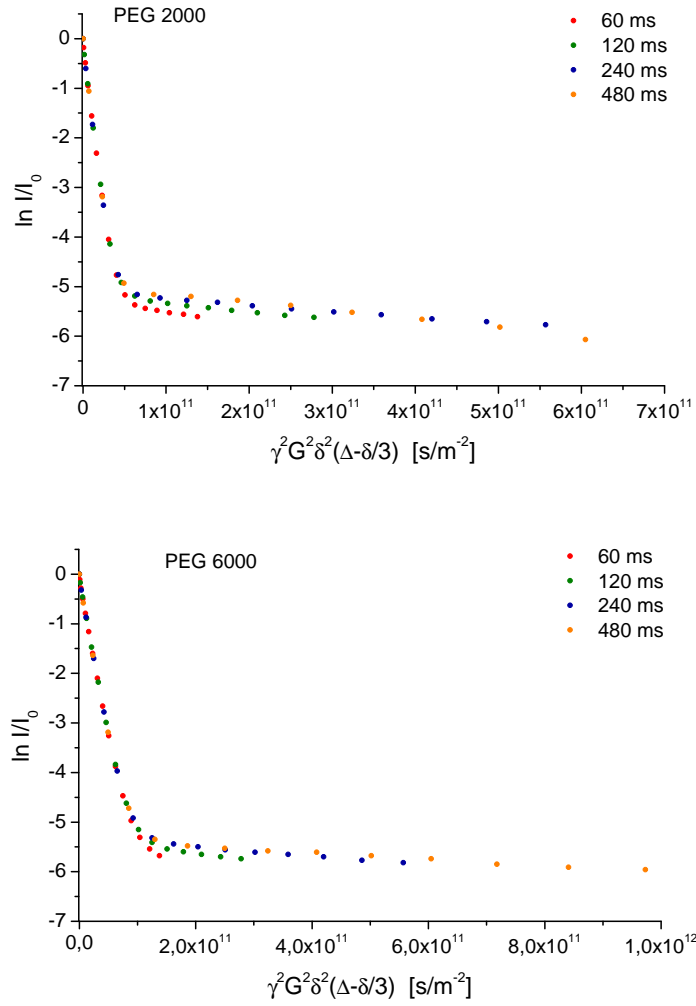


Abbildung 3.51: Stejskal-Tanner-Plot von POCA-Nanokapseln mit Polyethylenglykol als Sonde, Monomer: 2-Octyl-Cyanoacrylat; Tracer: Von oben nach unten: PEG 2000 und PEG 6000.

Alle Zerfallskurven der Gleichgewichtsmessungen fallen zusammen (PEG 200), bei den größeren PEG-Molekülen ist zu erkennen, dass die eingekapselten Moleküle nach der Permeation in die Kapsel während der Diffusionszeit eingeschlossen bleiben. Der Anteil an eingekapselten Molekülen steigt bei Erhöhung der Diffusionszeiten Δ scheinbar an. Dies kann zum Einen daran liegen, dass die Kapseln sehr groß sind, zum Anderen ist es ein Effekt der eingekapselten Tracer-Moleküle, die auch während der Diffusionszeit eingekapselt bleiben und dabei häufig gegen die Kapselwand stoßen, was den Diffusionskoeffizienten scheinbar verringert. In Tabelle 3.13 sind zur Veranschaulichung die Diffusionskonstanten D_b der Sonden-Moleküle bei verschiedenen Diffusionszeiten Δ aufgeführt.

Tabelle 3.13: Diffusionskonstanten bei 328 K in m^2/s für die gehinderte (D_{geh}) Diffusion von PEG 200, PEG 600, PEG 2000 und PEG 6000 in Abhängigkeit von verschiedenen Diffusionszeiten Δ . Die Werte für D_b wurden aus der Steigung der letzten 4 Messpunkte berechnet.

Probennummer	gehinderte Diffusion, $D_b [m^2/s]$			
	$\Delta = 60 \text{ ms}$	$\Delta = 120 \text{ ms}$	$\Delta = 240 \text{ ms}$	$\Delta = 480 \text{ ms}$
PEG 200	$3,80 \cdot 10^{-11}$	$1,07 \cdot 10^{-11}$	$4,89 \cdot 10^{-12}$	$2,79 \cdot 10^{-12}$
PEG 600	$2,87 \cdot 10^{-11}$	$7,19 \cdot 10^{-12}$	$3,55 \cdot 10^{-12}$	$2,04 \cdot 10^{-12}$
PEG 2000	$2,52 \cdot 10^{-12}$	$1,40 \cdot 10^{-12}$	$1,01 \cdot 10^{-12}$	$9,93 \cdot 10^{-13}$
PEG 6000	$8,03 \cdot 10^{-12}$	$1,25 \cdot 10^{-12}$	$8,77 \cdot 10^{-13}$	$5,98 \cdot 10^{-13}$

Alle vier Experimente zeigen, dass die PEG-Moleküle wesentlich langsameren Austauschprozessen unterliegen. Aus diesem Grund wurden mit den Tracer-Molekülen PEG 200, PEG 600, PEG 2000 und PEG 6000 zeitaufgelöste Experimente durchgeführt.

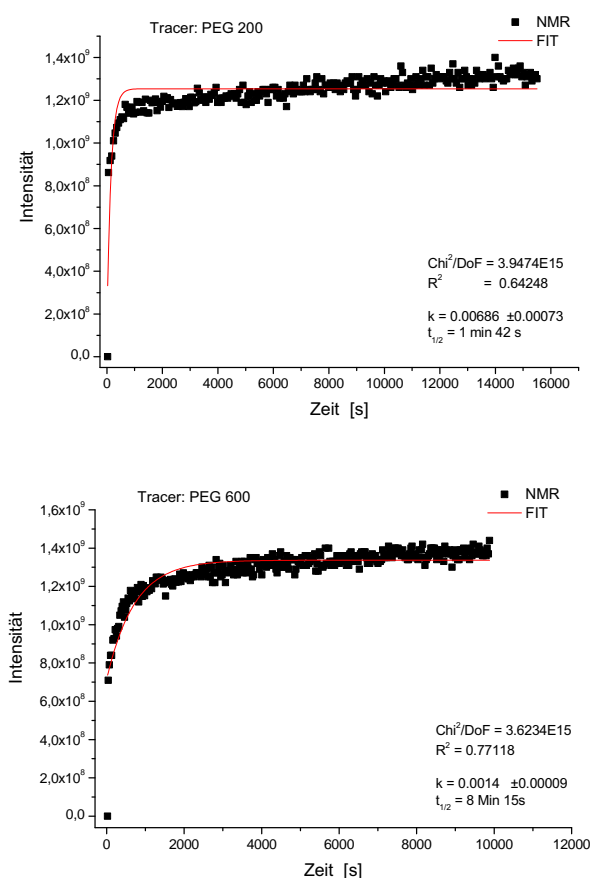


Abbildung 3.52: Polyethylenglykol als Sonde in zeitaufgelösten NMR Experiment, Monomer: 2-Octyl-Cyanoacrylat; Tracer: Von oben nach unten: PEG 200 und PEG 600.

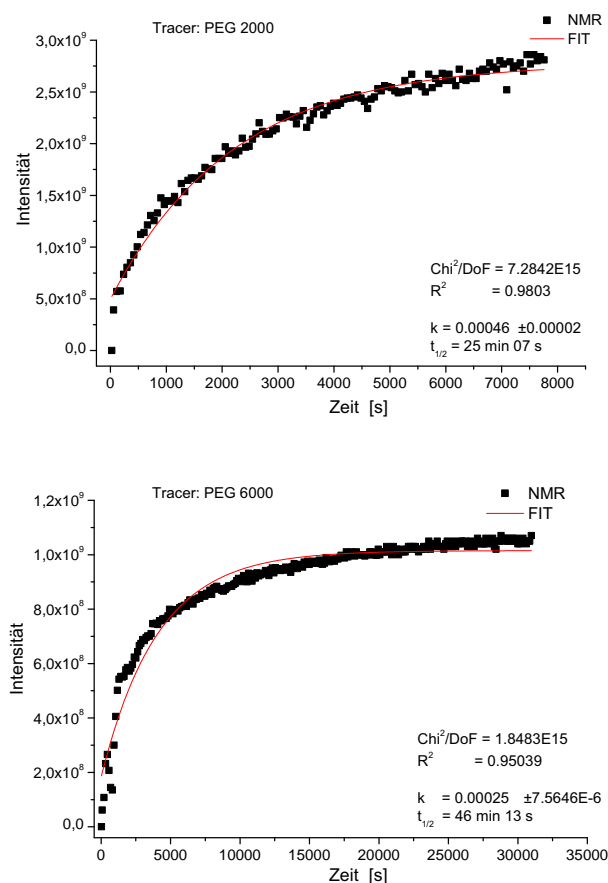


Abbildung 3.53: Polyethylenglykol als Sonde in zeitaufgelösten NMR Experiment, Monomer: 2-Octyl-Cyanoacrylat; Tracer: Von oben nach unten: PEG 2000 und PEG 6000.

Die Abbildungen 3.52 und 3.53 zeigen beispielhaft für jede verwendete Sonde eine von jeweils drei durchgeführten zeitaufgelösten Messungen dargestellt, die Tabelle 3.14 fasst die Ergebnisse (Halbwertszeiten) für alle PEG-Sonden zusammen.

Tabelle 3.14: Halbwertszeiten der zeitaufgelösten ¹H-PFG-NMR-Messungen mit verschiedenen PEG als Sonden in POCA-Nanokapseln. Die Ergebnisse zeigen die drei durchgeführten Messungen und den Mittelwert

Polymer	Messung 1 [min]	Messung 2 [min]	Messung 3 [min]	Ø [min]
PEG 200	0,21	1,70	0,21	0,93
PEG 600	2,70	3,00	8,25	4,86
PEG 2000	24,58	25,11	35,00	28,23
PEG 6000	46,21	41,26	55,00	47,66

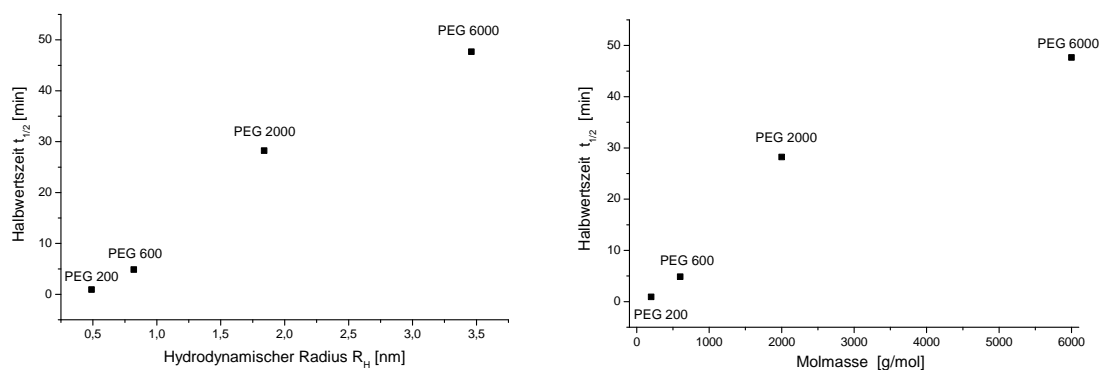


Abbildung 3.54: Halbwertszeiten für Polyethylenglykol als Sonde in zeitaufgelösten NMR-Experiment, Monomer: 2-Octyl-Cyanoacrylat; links: Halbwertszeiten vs. hydrodynamische Radien der verwendeten Sonden-Moleküle, rechts: Halbwertszeiten vs. Molmassen der verwendeten Sonden-Moleküle.

Abbildung 3.54 zeigt eine Zusammenfassung der erzielten Ergebnisse.

Bei den Experimenten mit PEG 200 als Tracer-Molekül wurden die Grenzen der Methode erreicht. Werden Zeiten im Bereich von ca. 60 s gemessen, sind diese Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren. Die Vorbereitung der Probe (Vermischen von Tracer und Kapseldispersion) und das Einführen ins Spektrometer dauern zwischen 25–35 Sekunden.

3.4.3 Größenverteilungen einiger Kapseldispersionen

Nach der Synthese der Kapseldispersionen erfolgte jeweils eine Größenbestimmung mittels einer auf Videomikroskopie basierenden Methode. Aus den Datensätzen der Histogramme (Tabellen 3.15 und 3.16) wurden zur Berechnung des Permeationskoeffizienten P_{eff} der Vernetzten Kapseln die Massenmittel in nm mittels Gleichung 2.88 ermittelt.

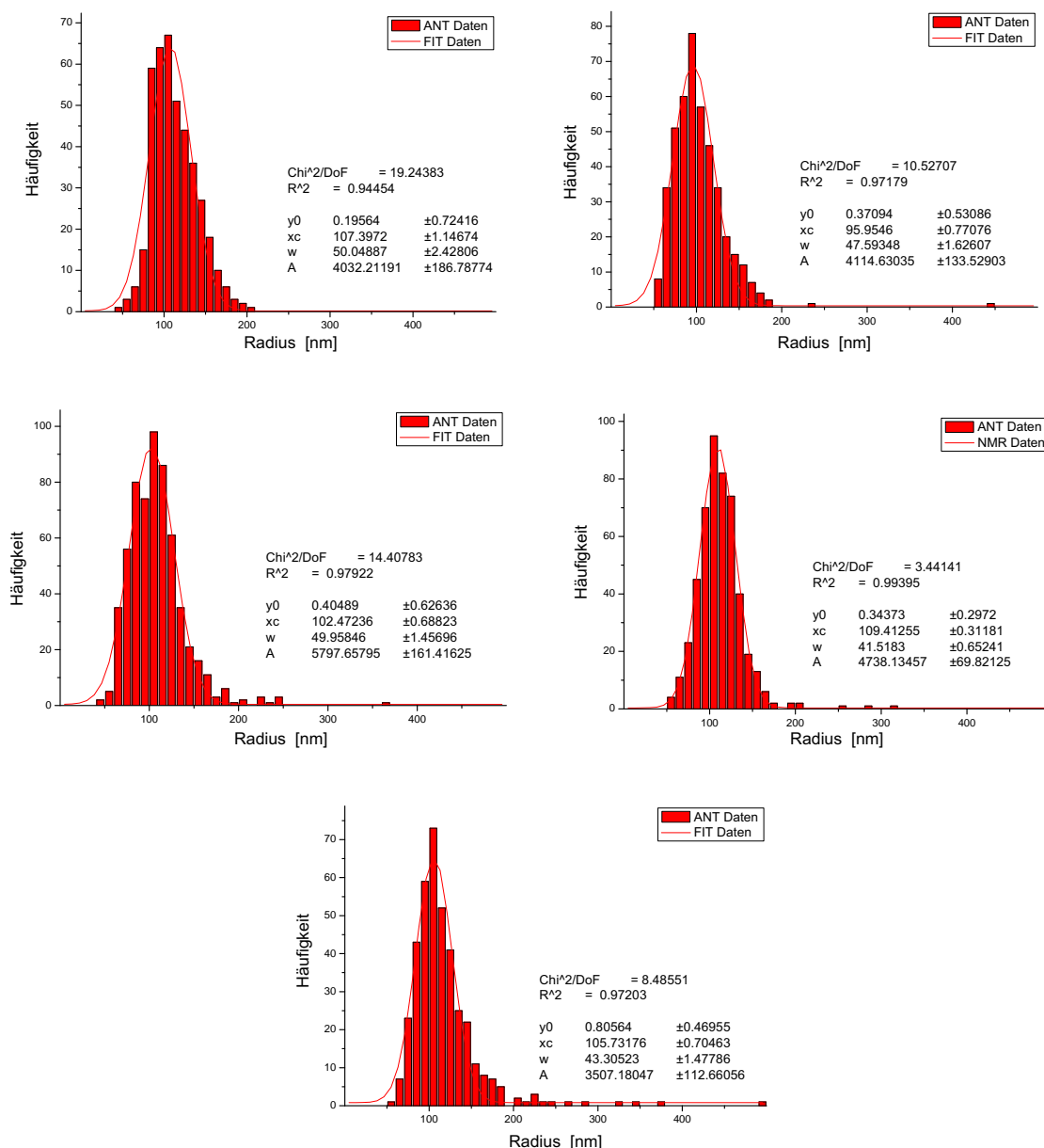


Abbildung 3.55: Histogramme der PBCA-Kapseln mit verschiedenen Vernetzeranteilen. Oben: links 0%, rechts 1%; Mitte: links 3%, rechts 5%; Unten 7% Vernetzeranteil. ^[185]

Tabelle 3.15: Rohdaten aus der Größenbestimmung der PBCA-Kapseln für die Vernetzungsgrade 0%, 1%, 3%, 5% und 7%.

Vernetzeranteil	0 mol%	1 mol%	3 mol%	5 mol%	7 mol%
Radius	Häufigkeit				
45	1	0	2	0	0
55	3	8	5	4	1
65	6	34	35	11	7
75	15	51	56	23	23
85	59	60	80	45	43
95	64	78	74	70	59
105	67	57	98	95	73
115	51	46	86	82	52
125	44	34	61	74	41
135	36	20	35	40	25
145	27	15	21	19	22
155	18	12	16	13	11
165	10	7	11	6	8
175	6	4	3	2	7
185	3	2	6	0	5
195	2	0	1	2	0
205	1	0	2	2	2
215	0	0	0	0	1
225	0	0	3	0	3
235	0	1	1	0	1
245	0	0	3	0	1
255	0	0	0	1	0
265	0	0	0	0	1
275	0	0	0	0	0
285	0	0	0	1	1
295	0	0	0	0	0
305	0	0	0	0	0
315	0	0	0	1	0
325	0	0	0	0	1
335	0	0	0	0	0
345	0	0	0	0	1

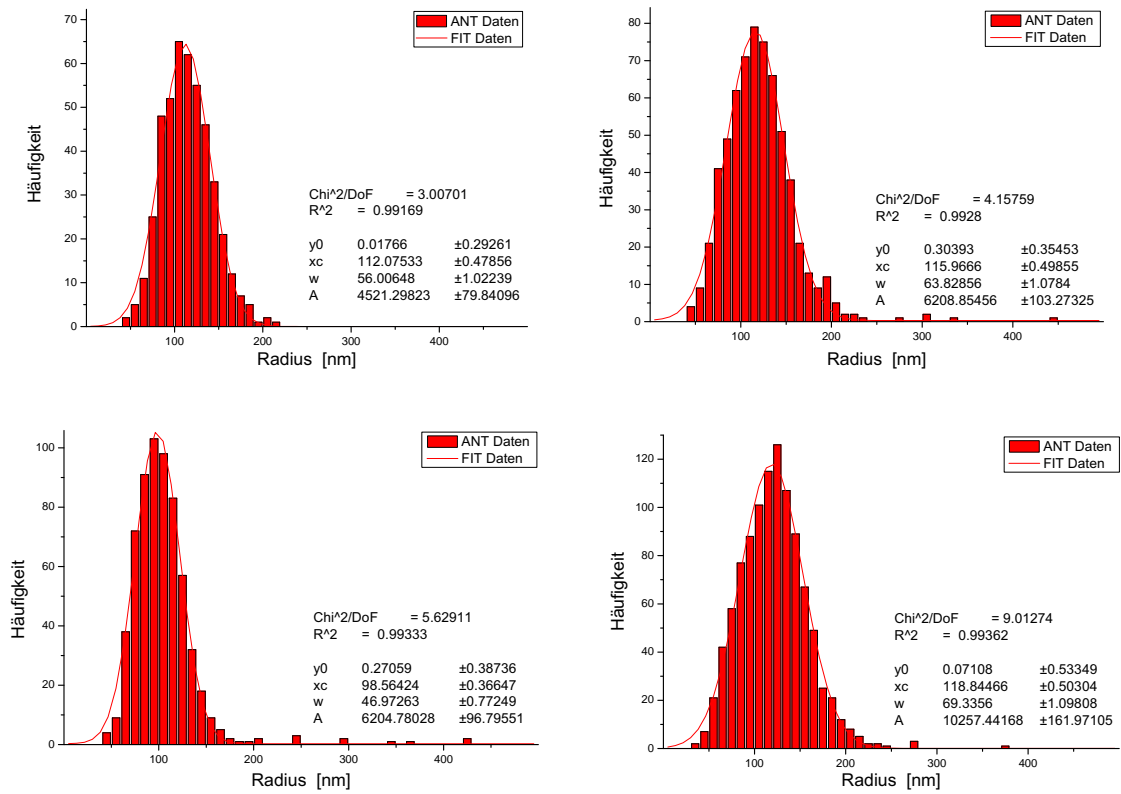


Abbildung 3.56: Histogramme der PBCA-Kapseln mit verschiedenen Vernetzeranteilen. Oben links 0%, rechts 1%; Mitte links 3%, rechts 5% Vernetzeranteil.

Tabelle 3.16: Rohdaten aus der Größenbestimmung der PBCA-Kapseln für die Vernetzungsgrade 0%, 1%, 3%, 5% und 7%.

Vernetzeranteil	0 mol%	1 mol%	3 mol%	5 mol%
Radius	Häufigkeit			
45	2	4	4	7
55	5	9	9	21
65	11	21	38	42
75	25	41	72	58
85	48	49	91	77
95	52	62	103	88
105	65	71	98	101
115	62	79	83	115
125	55	75	57	126
135	46	66	32	107
145	33	51	18	89
155	21	38	9	67
165	12	21	5	49
175	7	13	2	25
185	5	9	1	21
195	1	12	1	12
205	2	5	2	8
215	1	2	0	5
225	0	2	0	2
235	0	1	0	2
245	0	0	3	1
255	0	0	0	0
265	0	0	0	0
275	0	1	0	3
285	0	0	0	0
295	0	0	2	0
305	0	2	0	0
315	0	0	0	0
325	0	0	0	0
335	0	1	0	0
345	0	0	1	0
355	0	0	0	0

In Abbildung 3.57 sind die Histogramme der Kapselsynthese mit Miglyol aufgeführt die für die zeitaufgelösten PFG-NMR Experimente verwendet wurden.

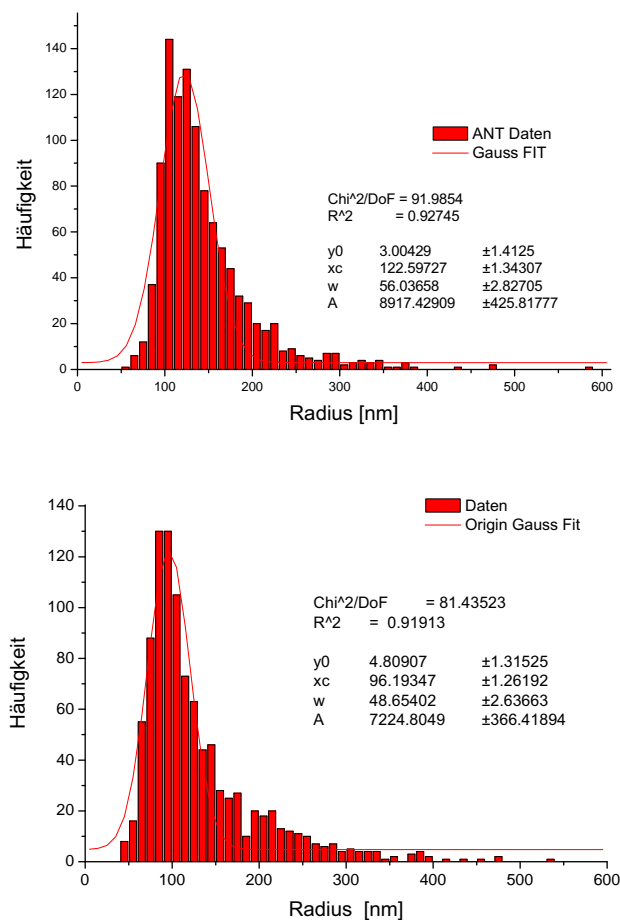


Abbildung 3.57: Histogramme einiger Kapseldispersionen, die mittels ^1H -PFG-NMR untersucht wurden. Oben: Synthese mit n-Butyl-Cyanoacrylat, Unten: Synthese mit 2-Octyl-Cyanoacrylat

3.4.4 Diskussion

Mit angepassten Messparametern für die jeweils untersuchten Systeme konnten Austauschprozesse der verschiedenen Tracer-Moleküle beobachtet werden. Hierzu wurde in den untersuchten Systemen der Austausch von z. B. Wasser, Dekan, Glucose bzw. verschiedenen Polymeren zwischen dem eingekapselten und dem freien Zustand untersucht. Die Signale in den verschiedenen Phasen sind unter Einfluss des verwendeten Feldgradienten zu unterscheiden. Mit der in Kapitel 2.3.4 gezeigten Auswertung lässt sich außer den Diffusionskoeffizienten der freien D_a und der gehinderten Diffusion D_b auch die mittlere Verweildauer τ_b der Sonden-Moleküle in der der Nanokapsel bestimmen.

Die Tendenzen bezüglich der Permeation der eingesetzten Tracer-Moleküle sind bei den einzelnen Synthesen ähnlich, jedoch fällt beim Vergleich der Kapsel-Synthesen untereinander auf, dass die Permeabilität der Kapselwände stark variiert. Beim Vergleich einzelner Synthesen sieht man deutliche Unterschiede hinsichtlich der Permeabilität, die z. B. im Fall von Wasser als Sonden-Molekül bei Verweildauern bzw. Halbwertszeiten im Millisekunden- und Sekunden-Bereich und für andere Tracer-Moleküle im Sekundenbereich bzw. bei Synthesen mit Vernetzern sogar im Minuten-Bereich liegen.

Diese Unterschiede erklären sich durch die unterschiedlichen Konzentrationen von Monomer aber auch durch Temperaturunterschiede und verschiedene Rührintensitäten während der Synthesen. Den größten Einfluss dürfte jedoch der Einsatz des Monomers haben, denn bei höheren Monomer-Konzentrationen können sich während der Grenzflächenpolymerisation mehrere „Polymer-Schichten“ um den Wassertropfen ausbilden. Wird diese Polymerwand dann noch vernetzt, bildet die Polymerwand ein dichtes Geflecht von engen Kanälen, durch die die Sonden-Moleküle während der Permeation hindurch wandern müssen.

Aus der Untersuchung der Permeation in Abhängigkeit der eingesetzten Stoffmenge des Vernetzers ergeben sich einige interessante Tendenzen: Eine Erhöhung des Vernetzeranteils bewirkt bei den untersuchten Nanokapsel-Systemen (PACA und POCA) eine Erhöhung der Verweildauer der beobachteten Wassermoleküle. Der Vernetzer wird in die Polymerhülle der Kapseln mit eingebaut und es entsteht durch die Quervernetzung ein dichteres vernetztes Polymernetzwerk, welches die Permeation von Molekülen durch die Hülle verändert. Vermutlich führt die Quervernetzung zu einer reduzierten Kettenbeweglichkeit und verhindert so die Bildung von Poren in der Kapselwand. Durch die Copolymerisation von Vernetzern kann die Verweildauer von Molekülen in den Kapseln gesteigert und kontrolliert werden. Einen sehr interessanten Verlauf zeigen hier die Ver-

weilzeiten in Abhängigkeit vom C₁₀-Vernetzeranteil bei den vernetzten Kapseln (Abb. 3.43 und 3.46). Für einen Anteil des Vernetzers bis 7 Mol-% bzw. 5 Mol-% zeigt sich jeweils ein annähernd linearer Verlauf. Die Abbildungen 3.44 und 3.47 zeigen, dass höhere Mengen an zugesetztem Vernetzer zu deutlich dichteren und weniger permeablen Polymermembranen führen, obwohl die Gesamtmenge an Polymer und damit die Dicke der Membranen unverändert bleibt. Mit dem effektiven Permeabilisationskoeffizient P_{eff} können verschiedene Kapseldispersionen hinsichtlich ihrer Permeabilität verglichen werden.^[185,186]

Auch wenn die hier vorgestellten Daten sich nur auf die Wassermoleküle beziehen, kann die Wirkung der reduzierten Permeabilität für andere hydrophile Moleküle angenommen werden, die Permeabilität für z. B. Methanol oder Ethanol sollte zu ähnlichen Ergebnissen führen. Die Permeabilität der Nanokapseln kann durch die Zugabe eines Vernetzers je nach gewünschter Anwendung angepasst werden. Darüber hinaus führt die Erhöhung des Vernetzungsgehaltes von über 1 Mol-% zu einer Erhöhung der Beständigkeit der Kapseln in Gegenwart von organischen Lösungsmitteln und öffnet so einen Weg zu zahlreichen technischen Anwendungen.^[185] Weiterhin kann festgestellt werden, dass sich die Diffusionsgeschwindigkeit der Wassermoleküle verringert, wenn der Anteil an zugesetzten Vernetzer erhöht wird.

Die zeitaufgelöste ¹H-PFG-NMR-Experimente an Standard-Kapseln zeigten, dass an diesem Kapselsystem das Eindringen von Sondenmolekülen in die Kapseln beobachtet werden kann. Dabei konnte die Änderung der Intensität eines charakteristischen Signals der Sonden-Moleküle im eingekapselten Zustand im zeitlichen Verlauf beobachtet werden.

Die Ergebnisse der zeitaufgelösten Experimente mit verschiedenen PEG-Molekülen (Abbildungen 3.52 und 3.51 und Tabelle 3.14) zeigen, dass mit der Erhöhung der Kettenlänge des Tracer-Moleküls auch eine Erhöhung der Halbwertszeit einhergeht. Weiterhin zeigt Tabelle 3.14, dass die Reproduzierbarkeit der Messwerte für größere Halbwertszeiten besser ist als für kurze Zeiten, die nahe an der Messgrenze der Methode liegen. Diesen Effekt sieht man auch in Abbildung 3.53 bei den Ergebnissen für PEG 200 und PEG 600, bei denen nur wenige Messpunkte vor dem Erreichen des Plateaus aufgenommen werden konnten. Betrachtet man die Ergebnisse in Abbildungen 3.52 und 3.53 genauer, erkennt man, dass die Konzentration an Tracer-Molekülen nach Überschreiten der Halbwertszeit $t_{1/2}$ weiterhin kontinuierlich in ein sehr flach ansteigendes Plateau übergeht. Eine Erklärung für dieses Verhalten wäre eine während der Permeation auftretende zunehmende „Verstopfung“ der Poren durch die Sondenmoleküle.^[188]

Vergleicht man die Permeabilität der Polymerwand für das Wassermolekül der vernetzten und der nicht vernetzten Proben, ändert sich die Austauschzeit um 5 *ms*, was einer Zunahme von 33 % entspricht. Für PEG 100 verlängert sich die Austauschzeit zu 252 *ms*, was einem Anstieg von 46 %. Bei PEG 200 ergibt sich ein Anstieg von 35 *ms*, was 4,6 % entspricht. Beim Ethylenglykol ist die Änderung von 90 % (32 *ms* auf 336 *ms* in vernetzten Nanokapseln) am größten. Die Vernetzung wirkt sich auf das Austauschverhalten von kleinen Molekülen mehr aus als bei größeren Molekülen.

Mit der Zunahme der molaren Masse der eingekapselten Sonden-Moleküle nimmt auch ihre Austauschzeit zu. Für Ethylenglykol und die beiden Polyethylenglykole (*PEG* 100 und *PEG* 200) ist bei den unvernetzten Nanokapseln ein nahezu linearer Verlauf erkennbar. Bei Kapseldispersionen mit vernetzter Polymerwand nimmt mit Zunahme der molaren Masse der eingekapselten Moleküle die Austauschzeit ebenfalls zu. Der Kurvenverlauf deutet hier jedoch eher auf eine Zunahme bis zu einem Grenzwert hin.

Die zeitaufgelösten Experimente mit vernetzten und nicht vernetzten Nanokapseln zeigen, dass mit der Zunahme der molaren Masse der eingekapselten Tracer-Moleküle die Austauschzeit ansteigt. Diese Ergebnisse bestätigen die Annahme, dass die Permeabilität der Nanokapselwand durch eine Vernetzung der Polymerwand verändert und beeinflusst werden kann. Der Vernetzer verbindet einzelnen Polymerstränge miteinander, wodurch die durch die Grenzflächenpolymerisation vorhandenen „Poren“ der Kapselwand verengt werden. Damit sinkt die Permeabilität der Polymerwand. Die Experimente zeigen, dass die Permeabilität der Nanokapselwand abhängig ist von der Größe der verwendeten Sonden-Moleküle.

Die Ergebnisse aus den in dieser Arbeit durchgeführten Messungen (Tabellen 3.11 und 3.12) zeigen, dass sich die Austauschzeiten des Wassers von verschiedenen Kapselproben mit und ohne Vernetzern mit der NMR beobachten und unterscheiden lassen. Es konnte gezeigt werden, dass die Kapseln, wie erwartet, eine durch Copolymerisation des Bisalkylcyanoacrylatvernetzers mit dem Alkylcyanoacrylatmonomer vernetzte Polymerhülle ausbilden. Die Polymerhülle von Nanokapseln kann beeinflusst werden, so dass sich die Verweildauern für die verwendeten Tracer-Moleküle ändern.^[185]

Allgemein lassen sich durch die Änderung des verwendeten Monomers zur Hüllenbildung (2-Octylcyanoacrylat, *n*-Butylcyanoacrylat) keine signifikanten Unterschiede auf die Beeinflussung der Permeation erkennen. Die Nanokapseln, die ohne Zusatz von Vernetzern hergestellt wurden, zeigen fast denselben Messwert für die mittlere Verweildauer des Wassers innerhalb der Kapseln (vgl. Tabelle 3.11 und 3.12). Die unterschiedlichen

Kettenlängen der Alkylketten des verwendeten Monomers haben einen geringen aber messbaren Einfluss auf das Austauschverhalten der Kapseln. Die Verweilzeiten bei den n-BCA-Kapseln sind höher als bei den 2-OCA-Kapseln. Ein Grund für diesen Unterschied ist die bessere Copolymerisation des Vernetzers (aus sterischen Gründen) mit den aus den kurzkettigen Monomer (n-BCA) bestehenden Kapseln.

Die Ergebnisse der PFG-NMR-Experimente zeigen, dass die einzelnen Varianten der Synthese reproduzierbare Ergebnisse liefern, die Varianten aber untereinander nur bedingt vergleichbar sind. Je nach Zeitintervall und Anwendungsfall in dem ein Austausch erfolgen soll, müssen sowohl der Vernetzungsgrad als auch der verwendete Vernetzer und die Synthese angepasst werden. Hier müssen noch systematische Kapselsynthesen unter gleichen Bedingungen, insbesondere hinsichtlich der Zutropfgeschwindigkeit des Wasser-Alkohol-Gemisches, der Temperatur und der Rührgeschwindigkeit erfolgen, um eine Reproduzierbarkeit der PFG-NMR-Ergebnisse zu gewährleisten.

Betrachtet man hingegen nur die Ergebnisse der Größenbestimmung hinsichtlich der Reproduzierbarkeit (Abbildungen: 3.55, 3.56 und 3.57) ist zu erkennen, dass die einzelnen verwendeten Varianten zu ähnlichen Kapselgrößen und Größenverteilungen führen.

Die in dieser Arbeit charakterisierten wassergefüllten Nanokapseln eignen sich als Wirkstoffträger-Systeme für wasserlösliche aktive Materialien für medizinische Anwendungen. In Hinblick auf die Anwendung als Wirkstoffträgersysteme (*Drug Delivery*) in der Medizin ist ein gezieltes Design der Kapseln von großer Bedeutung. Mit den in dieser Arbeit gelegten Grundlagen ist es vorstellbar, die Permeationseigenschaften von Alkylcyanoacrylat-Nanokapseln weiter zu studieren und im Folgenden die Kapseln für spezielle Anwendungen anzupassen. Es könnten Kapseln hergestellt werden, bei denen der Austritt von eingekapseltem Material z.B. temperaturabhängig oder vom pH-Wert gesteuert wird, was für eine kontrollierte Freisetzung von eingekapselten Wirkstoffen am gewünschten Wirkort von Vorteil ist.

Interessante Anwendungen für die Nanokapseln wären z. B. eine Verwendung als Reaktionsgefäß oder auch die gezielte Trennung von Enantiomeren-Gemischen auf Nanoebene. Auch bei diesen Anwendungen ist die Kontrolle der Permeationseigenschaften hinsichtlich der Größe und im Fall der Enantiomere der Chiralität der Zielmoleküle wichtig. Bei Abgabe von Reaktionsprodukten aus dem Inneren der Kapseln bzw. bei der Aufnahme von bestimmten Reaktionspartnern von außerhalb der Kapseln spielen die Permeationseigenschaften und die Möglichkeiten ihrer Beeinflussung eine wichtige Rolle. Interessant ist hier die zusätzliche Selektivität der Kapselhülle nicht nur in Bezug auf die Größe der

diffundieren Stoffe, sondern auch hinsichtlich verschiedener Eigenschaften wie Chiralität, Ladung, Polarität, Temperatur oder dem pH-Wert.

Kapitel 4

Experimenteller Teil

Im experimentellen Teil der Arbeit wird Charakterisierung verschiedener Systeme mittels gepulster Feldgradienten-NMR beschrieben. Die Arbeit umfasst dabei die Charakterisierung amphiphiler Systeme, Experimente mit Hydrogelen und Mikroemulsionen und schließlich die Synthese und von wassergefüllten Nanokapseln.

4.1 Lösungsverhalten von doppelt-hydrophilen Blockcopolymeren

Mit Hilfe der PFG-NMR sollen die schon vorhandenen DLS/SLS- und TEM-Daten (die auf das Vorhandensein von Aggregaten hinweisen) mit den entsprechenden AUC-, SAXS- und ITC- Ergebnissen (bei denen keine Aggregate zu erkennen sind; was wahrscheinlich aufgrund der geringen Konzentration der aggregierten Polymere und/oder schlechtem Kontrast und Empfindlichkeit der Geräte zurückzuführen ist) der beteiligten Projektpartner zu einem Gesamtbild zusammengeführt werden.

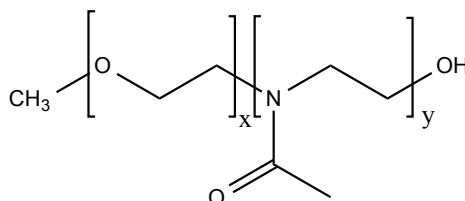


Abbildung 4.1: Strukturformel der verwendeten PEO-b-PMOXA Diblockcopolymere ($PEO_{107} - PMOXA_{64}$ und $PEO_{107} - PMOXA_{112}$).

Zu diesem Zweck wird Glucose als Tracer-Molekül neben (oder assoziiert mit) Polymer-Aggregaten von der externen Fraktion (in Lösung) getrennt in ihrem Diffusionsverhalten untersucht. Dies soll zu unterschiedlichen Signalabfällen bei frei diffundierenden niedermolekularen Spezies führen.^[76,151,153,189] Die Glukose wurde zusätzlich zum Nachweis der

eingekapselten Volumenphasen (Abbildung 3.4) verwendet.

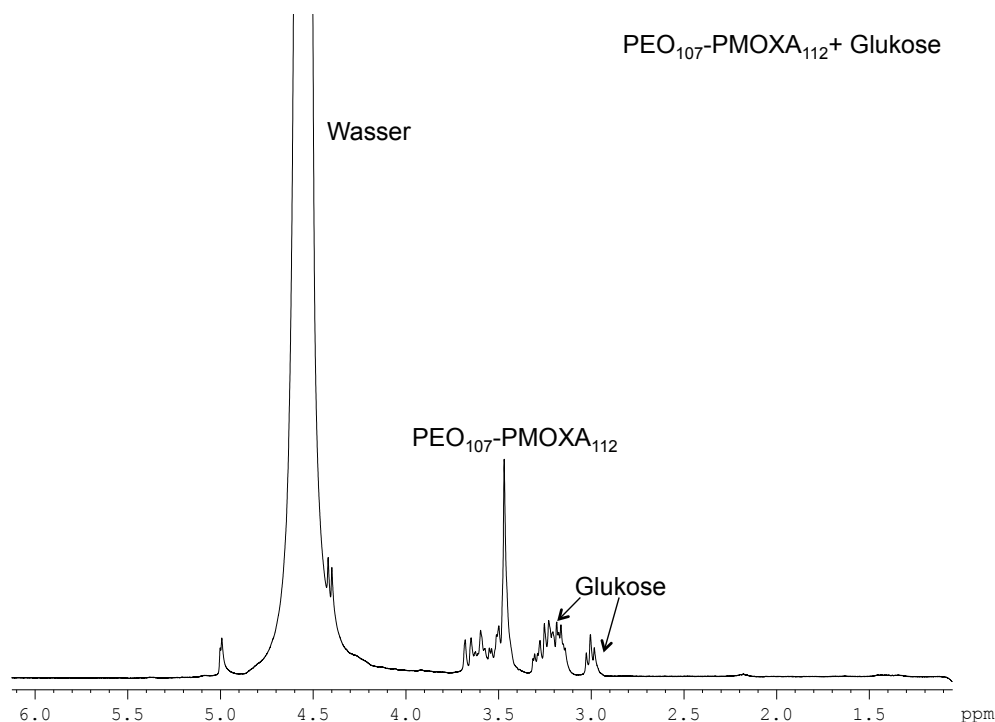


Abbildung 4.2: Übersichtsspektrum der Probe PEO-PMOXA versetzt mit Glycerin.

In der Abbildung 4.2 ist ein ^1H -Spektrum der vermessenen Probe abgebildet.

4.1.1 Experimente

Die molekularen Eigenschaften der PEO-PMOXA-Proben sind in Tabelle 4.1 zusammengefasst.

Tabelle 4.1: Molekulare Charakterisierung der verwendeten doppelt-hydrophilen Diblockcopolymeren; a) Mol-Fraktion PMOXA (^1H -NMR), b) Anteiliges Molekulargewicht (^1H -NMR), c) Polydispersitätsindex (SEC; DMSO + 5 mg/mL LiBr; 70° C), d) Gewichtsanteil, $M_W^{app} = M_n(M_W/M_n)^{app}$.^[135]

Probe	x_{PMOXA} ^{a)}	M_n ^{b)} [kgMol ⁻¹]	$(M_W/M_n)^{app}$ ^{c)}	M_W^{app} ^{d)} [kgMol ⁻¹]
<i>PEO</i> ₁₀₇		4, 7		
<i>PMOXA</i> ₁₁₈		10, 5		
<i>PEO</i> ₁₀₇ – <i>PMOXA</i> ₆₄	0, 38	10, 1	1, 87	19, 9
<i>PEO</i> ₁₀₇ – <i>PMOXA</i> ₁₁₂	0, 51	14, 2	1, 56	22, 2

4.1.1.1 NMR Experimente

Nach Zugabe von 72 mg Glucose pro 1 ml Polymerlösung als Tracer-Molekül wurden die Proben in Standard-5 mm-NMR-Röhrchen überführt. Die PFG-NMR-Experimente wurden auf einem Avance 400 Spektrometer (Bruker, Karlsruhe) mit einer Feldgradienten-Einheit bei Protonensignalen von 400 MHz erzeugt. Alle Messungen erfolgen als stimulierte Echo-Puls Sequenz (90° - τ_1 - 90° - τ_2 - 90° - τ_1 -Echo). Die Gradientenstärke G wurde dabei zwischen 0 und 680 g/cm variiert, die Dauer des Gradientenpulses δ lag bei 1,0 ms, die Diffusionszeit Δ betrug 50, 100 und 200 ms. Die Auswertung der Echosignale erfolgte nach der Messung durch Fouriertransformation zum entsprechenden Frequenzspektrum und unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Abhängigkeiten der Signalintensitäten von G und Δ . Die Signale bei 3,497 ppm und 3,126 ppm wurden als charakteristische Signale für Protonen des Polymers bzw. der Glucose (Tracer-Molekül) ausgewählt.

4.2 Untersuchung von Hydrogelen aus Phosphatidylcholin

Mischungen von PC mit 1,3-Butylenglykol und Glycerin in den Verhältnissen 10/0; 8/2; 6/4; 4/6; 2/8 und 0/10 wurden vor den NMR-Experimenten mit Wasser bis zu einem Endgehalt von 33 Gew.% versetzt. Die Mischungen von 1,2-Propylenglykol wurden wie in Tabelle 4.2 aufgeführt angesetzt. Anschließend wurden die Proben beider Messreihen jeweils vorsichtig bei erhöhter Temperatur durch langsame Schwerkraftströmung homogenisiert.

Um Konvektionsströmungen der NMR-Proben zu minimieren wird die Probe in ein 3 mm NMR-Probenröhrchen, welches zur besseren Wärmeverteilung noch von einem 5 mm Probenröhrchen umschlossen wird, gefüllt. Mit Abstandhaltern aus Teflon wird eine definierte Position des 3 mm Probenröhrchens gewährleistet. Um den möglichen Einfluss der Spin-Gitter- und Spin-Spin-Relaxation auf die Echo-Kurven der NMR-Experimente auszuschließen, wurden entsprechende Messungen vorangestellt (siehe auch Abbildung 3.12, Seite 96).

4.2.1 Experimente mit 1,3-Butylenglykol

Alle PFG-NMR-Messungen wurden auf einem Bruker Avance 400 Spektrometer (Bruker AG, Karlsruhe, Deutschland), welches mit einem BAFPA 40 Gradientenverstärker und einem Bruker DIFF30 Probenkopf ausgestattet ist, durchgeführt. Das Spektrometer wird auf eine Protonen-Frequenz von 400 MHz abgestimmt. Die Gradientenstärken liegen zwischen 5 G/cm und 550 G/cm mit Pulszeiten (δ) von jeweils 2 ms . Für alle Messungen wurde die stimulierte Echo-Puls Sequenz ($90^\circ - \tau_1 - 90^\circ - \tau_2 - 90^\circ - \tau_1$ -Echo), in Kombination mit den Gradientenimpulsen während jeder Wartezeit τ_1 , verwendet. Die Dauer des 90° -Pulses beträgt 9 μs und die Wartezeit zwischen den 96 Wiederholungen (Scans) jedes Experiments beträgt 5 s . Der Abstand Δ zwischen zwei Gradientenpulse variiert zwischen 50 ms und 400 ms . Die Temperatur der Probe wird in einem konstanten Gasstrom eingestellt. Die Temperatur in der Sonde wird vor jedem Experiment mit einer separaten Ethylenglykolprobe, welche denselben Aufbau (3 mm NMR-Probenröhrchen umhüllt von einem 5 mm NMR-Probenröhrchen) wie die zu untersuchenden Proben aufweist, überprüft.

Die FIDs aus der Addition von jeweils 96 Experimenten werden fouriertransformiert und der Zerfall des Echsignals wird jeweils gegen die Gradientenstärke G je Diffusionszeit Δ analysiert. Für die Beobachtungen von 1,3-Butylenglykol und Wasser werden jeweils

charakteristische Signale ausgewählt. Für die Analyse des Diffusionsprofils werden die relativen Signalintensitäten I/I_0 (I_0 entspricht der Signalintensität bei Gradientenstärke $G = 0$) logarithmisch gegen den Parameter $\gamma^2 G^2 \delta^2 \cdot (\Delta - \delta/3)$ aufgetragen, wobei γ dem gyromagnetische Verhältnis der Protonen, G der Stärke des gepulsten Feldgradienten und δ und Δ der Dauer und dem Abstand zwischen den zwei Gradientenpulsen entspricht.

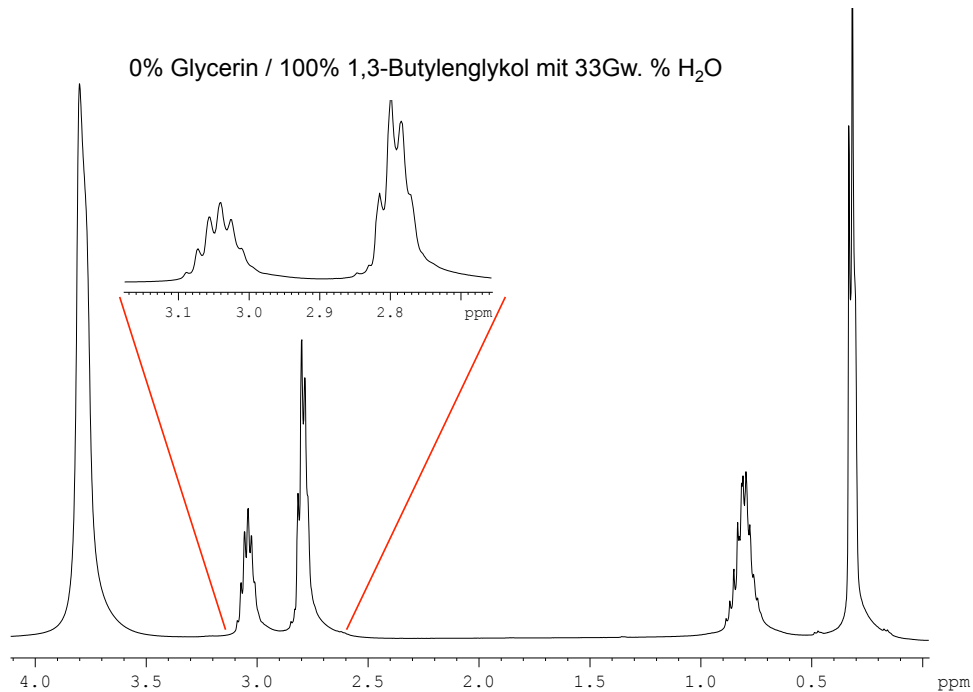


Abbildung 4.3: Übersichtsspektrum 1,3-Butylenglykol

Die Abbildung 4.3 zeigt ein ^1H -Spektrum einer Probe. In Abbildung 4.4 ist zur Übersicht ein Stack-Plot einer Probe aufgeführt.

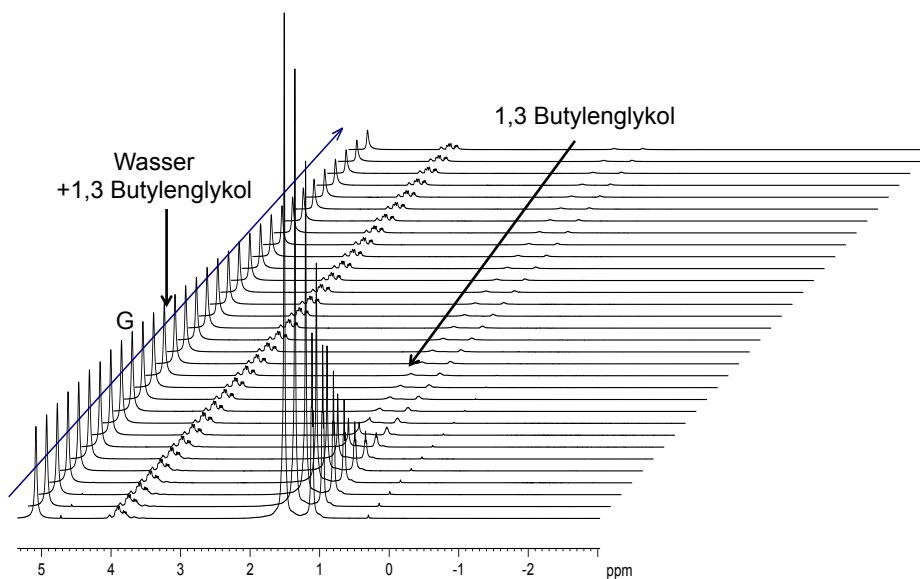


Abbildung 4.4: Zerfall Signale bei Erhöhung der Gradientenstärke G in einer Probe mit 70% 1,3 Butylenglykol.

4.2.2 Experimente mit 1,2-Propylenglykol

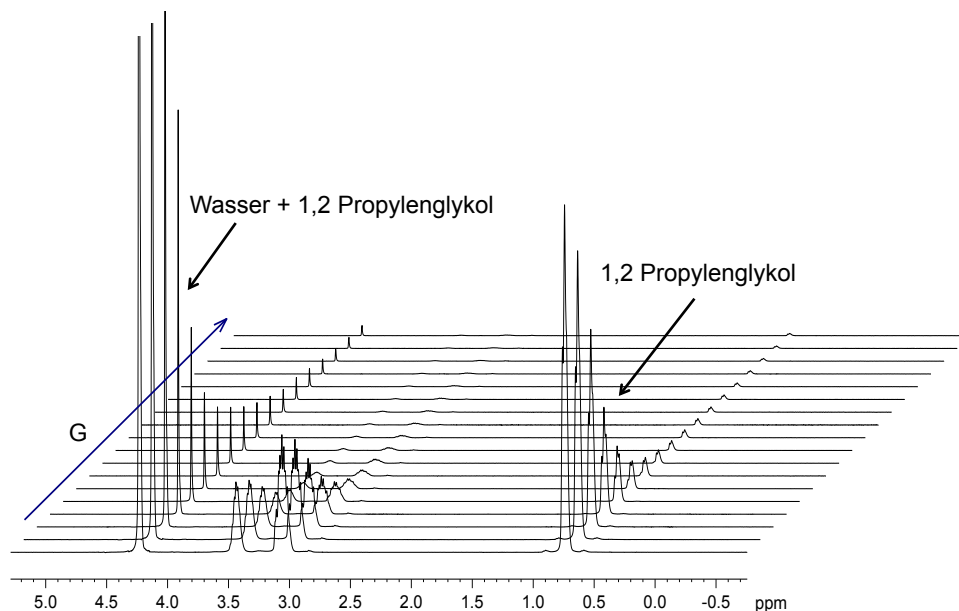
Die PFG-NMR-Experimente wurden mit den oben beschriebenen Parametern und Vorbereitungen der NMR-Proben durchgeführt.

Die Verwendung von 1,2-Propylenglykol hat gegenüber 1,3-Butylenglykol den Vorteil, dass es von der US-amerikanischen Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde (Food and Drug Administration (FDA)) bereits geprüft und als Arzneimittel-Zusatz genehmigt ist. Für spätere Anwendungen in diesem Bereich ist diese Zulassung unbedingt erforderlich.

Tabelle 4.2: Zusammensetzung der Proben mit 1,2-Propylenglykol

Probennummer	Phosphoridylcholin %	1,2-Propylenglykol %	Wasser %	DPPA-Na %
A 1	1	100	—	—
A 2	2	100	—	—
A 3	3	100	—	—
B 1	3	90	10	—
B 2	3	70	30	—
B 3	3	50	50	—
C 1	3	70	30	0,06
C 2	3	70	30	0,12
C 3	3	70	30	0,30

Wie die bei den Proben mit 1,3-Butylenglykol wurde auch hier die Gel-Phase (bei Raumtemperatur) und die L_α -Phase bei (328 K) der Hydrogele mittels gepulster Feldgradienten untersucht. In Tabelle 4.2 sind die Zusammensetzungen der untersuchten Proben aufgeführt. In Abbildung 4.5 ist beispielhaft ein Stack-Plot der Probe *B2* dargestellt.


Abbildung 4.5: Zerfall des 1,2-Propylenglykol-Signals bei Erhöhung der Gradientenstärke *G* in Probe *B2*.

In Abbildung 4.6 zeigt ein ^1H -Spektrum einer Probe.

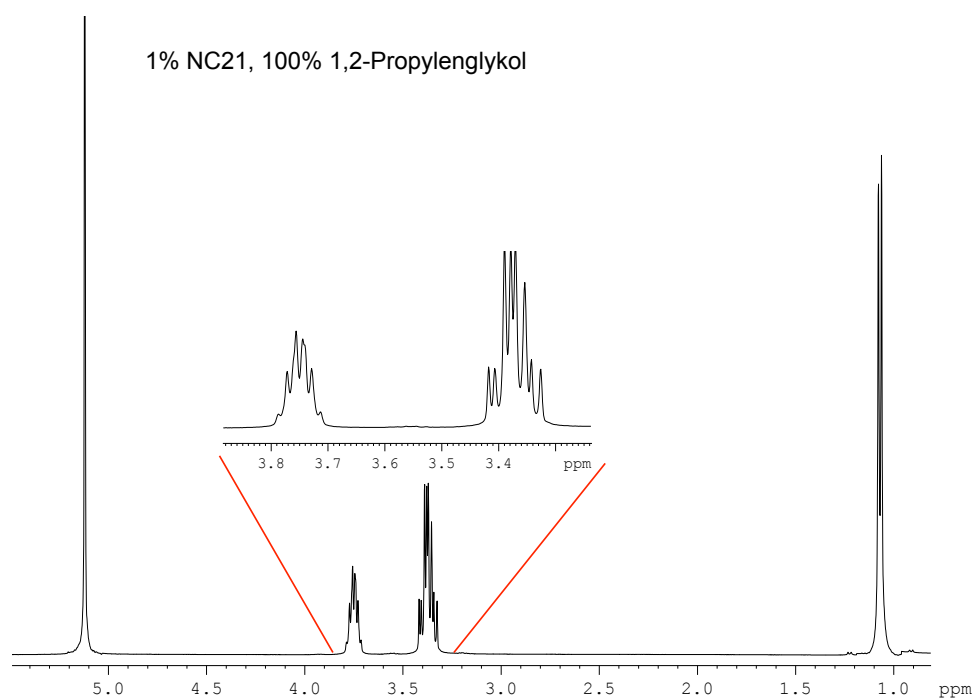


Abbildung 4.6: Übersichtsspektrum 1,2-Propylenglykol

4.3 Selbstdiffusion in Phasenkanälen eines Mikroemulsions-Systems

4.3.1 Experimente

Für die Vorbereitung der PFG-NMR-Proben wurde ein 3 mm NMR-Probenröhrchen mit der jeweiligen Probe (Tabelle 4.3) gefüllt und anschließend in einem äußeren 5 mm Proberöhrchen, welches mit D_2O gefüllt ist, eingebettet. Dies soll einerseits eine Wärmeverteilung ermöglichen und außerdem zusätzliche Strömungen durch Konvektion in der Probe ausschließen. Die Verwendung von D_2O als Wärmeüberträger hat zudem den Vorteil, dass das D_2O -Signal zur Stabilisierung (lock) des Protonen-Signals verwendet werden kann.

Tabelle 4.3: Zusammensetzung der untersuchten Proben in den einzelnen Phasensystemen der Mikroemulsion^[92]; uPK = unterer Phasenkanal; oPK = oberer Phasenkanal

Probe Nr.	Anteil MDS/IT3	Anteil Dekan	Phasenkanal	Bemerkung
1	0.78	0	—	
2	0.61	0.1	oPK	
3	0.68	0.3	oPK	
4	0.61	0.3	oPK	NaCl
5	0.80	0.5	oPK	
6	0.85	0.7	oPK	
7	0.35	0.1	uPK	
8	0.50	0.3	uPK	

Alle PFG-NMR-Messungen wurden an einem Bruker DRX-500-Spektrometer (Bruker AG, Karlsruhe, Deutschland), welches mit einem BAFPA 40 Gradientenverstärker und einer Bruker DIFF30 Sonde ausgestattet war, durchgeführt. Das Instrument wurde auf 500 MHz Protonen-Frequenz abgestimmt und die Gradientenpulse wurden auf Gradientenstärken zwischen 5 und 450 G/cm mit einer individuellen Dauer von 2 ms eingestellt. Bei allen Messungen wurde das stimulierte Echo ($90^\circ\text{-}\tau_1\text{-}90^\circ\text{-}\tau_2\text{-}90^\circ\text{-}\tau_1\text{-Echo}$) in Kombination mit den Gradientenimpulsen während jeder Wartezeit τ_1 verwendet. Die Dauer der 90° -Pulse liegt bei 8,67 μs , die Wartezeit zwischen den 32 Wiederholungen (Scans) jedes Experiments beträgt 11 s. Der Abstand Δ zwischen den beiden Gradientenpulsen betrug 50 ms. Die FID aus der Addition jedes Satzes der 32 Experimente wurden fouriertransformiert, analysiert und der Zerfall des Echsignals gegenüber der Gradientenstärke G

und der Diffusionszeit Δ aufgetragen. Es wurden charakteristische Signale für die individuelle Beobachtung von Dekan, Wasser und MDS/IT 3 ausgewählt. Für die Analyse der Selbstdiffusionskoeffizienten wurden die relativen Signalintensitäten I/I_0 (I_0 bezogen auf die Signalintensität bei der Gradientenstärke $G = 0$) logarithmisch gegen den Parameter $\gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$ aufgetragen. Abbildung 4.7 zeigt beispielhaft das ^1H -Spektrum einer Probe.

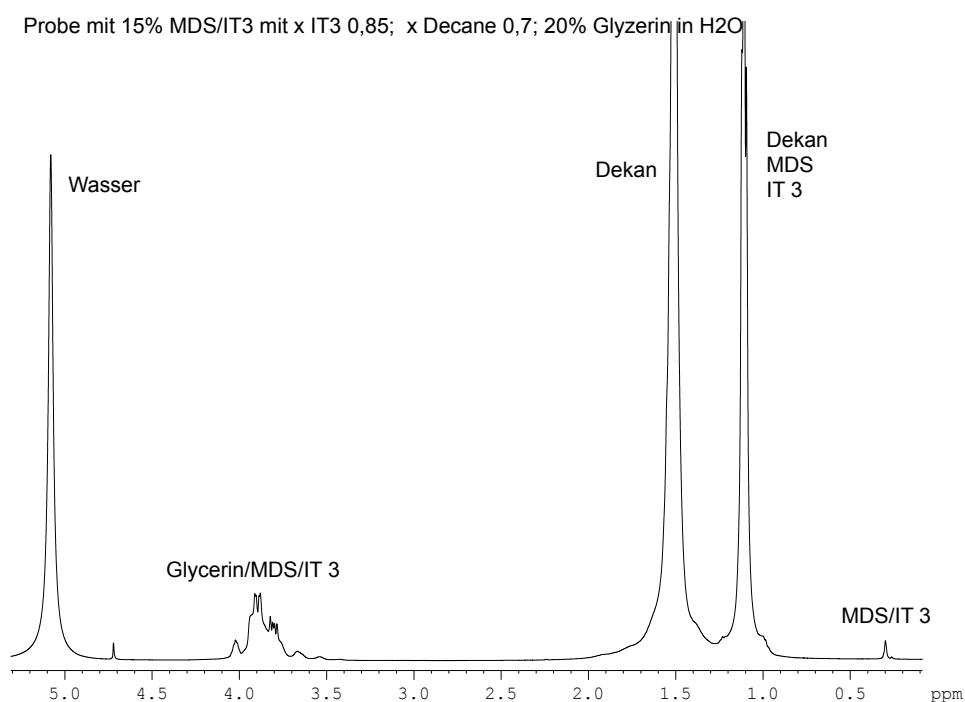


Abbildung 4.7: Übersichtsspektrum Dekan/MDS/IT 3

4.4 Untersuchung der Permeabilität von wassergefüllten Nanokapseln

4.4.1 Allgemeines

In den letzten Jahren wurde die Messtechnik der gepulsten Feldgradienten NMR weiter etabliert.^[53,180,181] Die Ergebnisse, die im Bereich der Untersuchung von Vesikeln^[75–77,153] für die Permeation verschiedener Tracer-Moleküle erzielt wurden, führten zu Überlegungen, diese Methode auch bei wassergefüllten Alkylcyanoacrylat-Nanokapseln anzuwenden. Hierzu war es notwendig, die bestehenden Synthesen für die Synthese von inversen Nanokapseln anzupassen und zu optimieren. Erste Arbeiten hierzu wurden von *Kummer*^[182] durchgeführt und von *Koenen*^[183] weitergeführt. Parallel zu diesen Arbeiten wurde auch an der Idee, die Polymerwand der synthetisierten Nanokapseln zu verändern, gearbeitet.^[177,184] Durch die Veränderung der Polymerwand soll die Permeation der Kapselwand gezielt beeinflusst werden.^[185] Mit den so gewonnenen Erfahrungen erhoffen wir uns auch einen Zugang zur Click-Chemie, mit der die Kapselwand gezielt an „Targets“ angepasst werden kann.^[185–188]

Anders als in vorherigen Arbeiten, die sich mit ölgefüllten Nanokapseln beschäftigt haben, können mit den wassergefüllten Nanokapseln Austauschphänomene mittels der PFG-NMR beobachtet werden und so direkt Rückschlüsse auf die Permeabilität der Polymerwand gezogen werden.

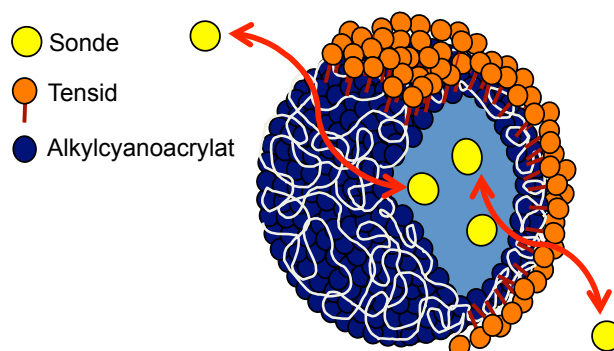


Abbildung 4.8: Schematischer Aufbau einer Nanokapsel.

Es gibt eine Reihe von physikalischen Eigenschaften, die zur Charakterisierung von nanoskalierten Systemen herangezogen werden können. Die wichtigsten sind die Partikelgröße und die Molmassenverteilung der polymeren Wand. Die Größe der Kapseln und die Beschaffenheit der Wand sind deshalb von so großer Bedeutung, weil sie die Aufnahmekapazität und die Fähigkeit einen Wirkstoff einzulagern, bzw. ihn wieder freizusetzen, kontrollieren. Die in dieser Arbeit verwendete PFG-NMR bietet eine sehr gute

zerstörungsfreie Messtechnik, um diese Freisetzungsvorgänge zu beobachten. Nach Auswertung eines Experiments können Aussagen zur freien und gehinderten Diffusion, zur Verweildauer (in der Nanokapsel) der verwendeten Sonde sowie zur Verkapselungseffizienz gemacht werden.

4.4.2 Experimente

4.4.3 Synthese von PACA-Nanokapseln

Aus den oben beschriebenen Bildungstheorien lassen sich verschiedene Ansätze zur Synthese von Nanopartikeln ableiten. Bei allen vorgestellten Verfahren ist das Ziel immer eine stabile Emulsion. An ihrer Grenzfläche Wasser/Öl reagiert das eingesetzte Monomer und umschließt so die zuvor gebildeten Tröpfchen.

Bevor einige der in dieser Arbeit genutzten Standardverfahren beschrieben werden, wird der Reaktionsverlauf der Grenzflächenpolymerisation mit Alkylcyanoacrylaten dargestellt.

Reaktionsverlauf

1. Kettenstart:

Zuerst wird der Kettenstart durch nukleophile Anionen bzw. Moleküle initiiert:

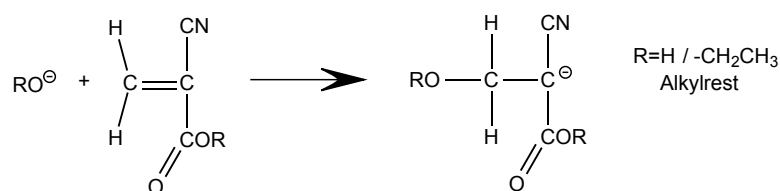


Abbildung 4.9: Reaktionsverlauf: Kettenstart

Den Kettenstart können hier neben den Hydroxidationen aus der Autoprotolyse des Wassers auch Ethanolmoleküle auslösen. Die so entstandenen Hydroxidionen greifen den positiv polarisierten Teil der Doppelbindung nukleophil an, dabei entsteht ein Carbanion.

2. Kettenwachstum:

Während des Kettenwachstums entstehen „lebende“ Polymere, deren Besonderheiten die reaktiven Enden der Ketten sind. Diese Enden können nach dem Verbrauch des Monomers durch Mesomerie oder wegen sterischer Gründe erhalten bleiben:

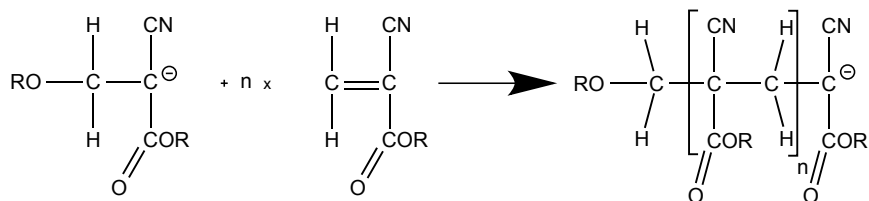


Abbildung 4.10: Reaktionsverlauf: Kettenwachstum

3. Übertragungsreaktion:

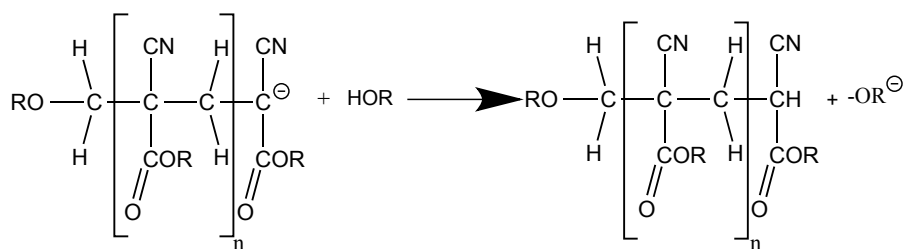


Abbildung 4.11: Reaktionsverlauf: Übertragungsreaktion

4. Kettenabbruch:

Neben dem Verbrauch des Monomers ist eine weitere Möglichkeit des Kettenabbruchs die Reaktion mit H_3O^+ :

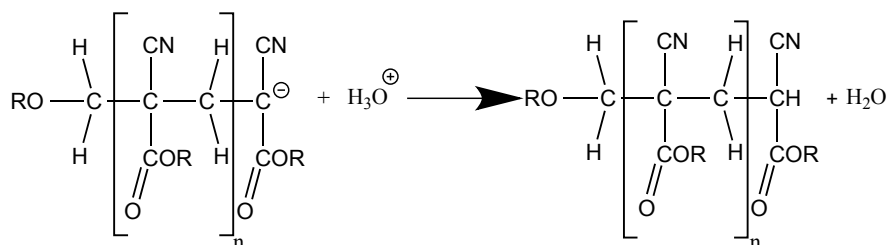


Abbildung 4.12: Reaktionsverlauf: Kettenabbruch

4.4.4 Standardansätze zur Herstellung der Kapseldispersionen

4.4.4.1 Kapselsynthese nach Al Khouri Fallouh

Fallouh stellte 1986 eine Methode zur Herstellung von Nanokapseln vor, in der die organische Phase und die wässrige Phase erst kurz vor der Reaktion vermischt werden.^[106]

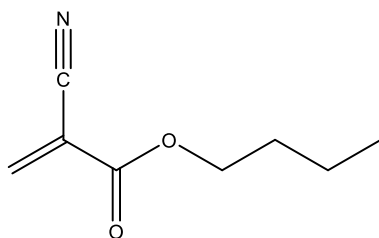


Abbildung 4.13: Strukturformel von n-Butylcyanoacrylat.

Im Standardansatz enthält die organische Phase 4 mL Öl (Miglyol®812N), 0,5 mL Monomer (Alkylcyanoacrylat (Abbildung 4.13)) und 50 mL wasserfreies Ethanol. Die Lösung ist nach dem Vermischen der Komponenten klar. In der wässrigen Phase wird in 200 mL Wasser 1 g eines nichtionischen Tensids (Synperonic®PE / F68) gelöst. Die organische Phase wird bei Raumtemperatur über einen Silikonschlauch mittels einer sehr feinen Spitze zugegeben. Um bei der Zugabe eine gleichbleibende Injektionsrate sicher zu stellen, wird eine peristaltische Pumpe verwendet. Die wässrige Phase wird während der Synthese mittels Magnetrührer oder Rührwerk gerührt. Die Dispersion wird nach der vollständigen Reaktion eingengt und über einen Glasfildertiegel (Porengröße 9 – 15 μm) filtriert.

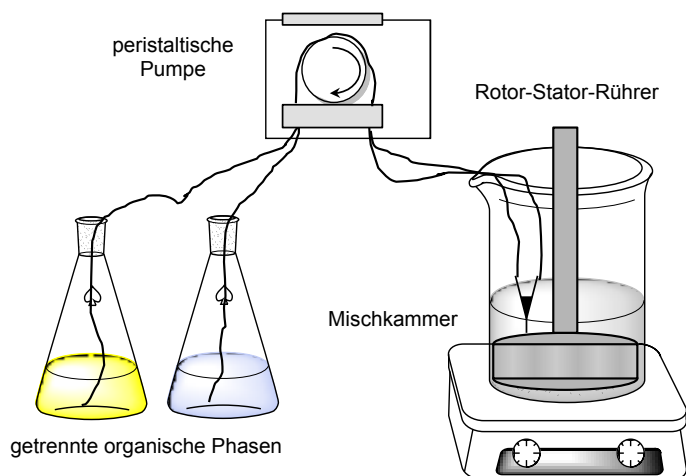


Abbildung 4.14: Versuchsaufbau zum weiterentwickelten Ansatz von *Fallouh*.

In den letzten Jahren gab es mehrere Abwandlungen dieser Methode, da es zu frühzeitiger Polymerisation des Monomers in der organischen Phase kam. Diese Polymerisation wird vermutlich durch Wasser, welches sich in geringen Anteilen in der organischen Phase befindet, ausgelöst. Um diesen Effekt entgegenzuwirken, sättigte *Chouinard* et. al. das Monomer mit SO_2 -Gas, bevor es in die organische Phase gemischt wurde.^[190] Das Absinken des pH-Wertes durch die Bildung von schwefliger Säure ist hier der Grund für die Inhibitionswirkung. Dieser Grundgedanke wurde weiter ausgearbeitet und später ein Ansatz entwickelt, bei dem die organische Phase mit 1,0 Vol-% HCl versetzt wurde.^[178]

Dabei entsteht ein Monomer-Ethanol-Additionsprodukt, welches erst nach der Injektion in die wässrige Phase reagiert.

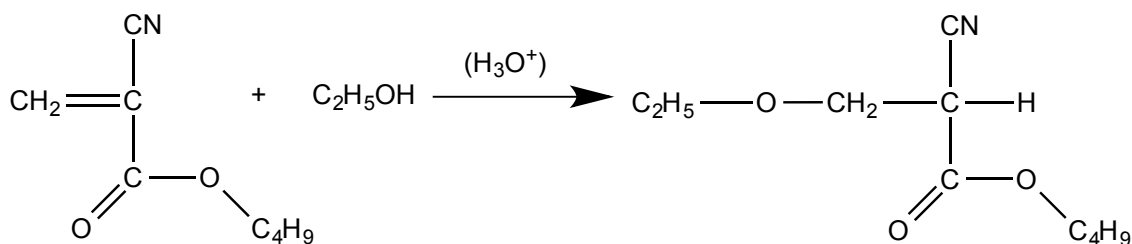


Abbildung 4.15: Entstehung des Monomer-Ethanol-Additionsprodukts.

Der pH-Wert verschiebt sich in der organischen Phase durch die Zugabe der Säure, so dass die Zahl an polymerisationsstartenden OH^- -Ionen abnimmt. Um unerwünschte Nebenreaktionen des sehr reaktiven Polyalkylcyanacrylats mit Wirkstoffen, die ebenfalls reaktiv sein können, zu unterbinden, wird die organische Phase in zwei Teile (Öl / Monomer mit Ethanol) getrennt. Die beiden Teile werden erst kurz vor der Zugabe zur wässrigen Phase durch ein Injektorsystem vereint. In Abbildung 4.14 ist der Versuchsaufbau schematisch dargestellt. In der Arbeitsgruppe *Mayer* wird ein Rührer nach dem Rotor-Stator-Prinzip verwendet.^[110] Mit dem so möglichen erhöhten Energieeintrag und den hohen Scherkräften wird eine sehr homogene Zerteilung der Tröpfchen erreicht.

4.4.4.2 Kapselsynthese mittels Ultraschall

In einer weiteren Synthesevariation für Nanokapseln erfolgt der Energieeintrag durch Ultraschall.^[110] Im Standardansatz besteht die wässrige Phase aus 100 mL HCl mit einem pH-Wert von 3 und 0,5 g eines nichtionischen Tensids (Synperonic® PE / F68). Sie wird mit einem Eisbad auf unter 5° C gekühlt. Die gekühlte Lösung wird dann zur organischen Phase aus 2 mL Öl (Miglyol® 812N) und 0,25 g Monomer (n-Butylcyanacrylat) hinzugegeben. Die Lösung wird 5 Minuten gerührt, dabei wird die Kühlung mittels Eisbad aufrecht erhalten.

Direkt im Anschluss wird mit einer Ultraschallspitze für 10 Minuten bei einem Energieeintrag von 57 W Energie in das System gebracht. Durch die entstehenden Scherkräfte bildet sich eine so genannte Miniemulsion. Die Kühlung gewährleistet, dass die Temperatur in der nun entstandenen Miniemulsion nicht über 40° C steigt, da mit steigender Temperatur eine Tendenz zu größeren Kapseln besteht. Um die Polymerisation zu starten, wird die saure Emulsion mit 50 ml Phosphatpufferlösung (pH 7,0; 0,040 mol/L PO_4^{3-}) neutralisiert. Nach der Polymerisation wird die Dispersion noch weitere 15 Mi-

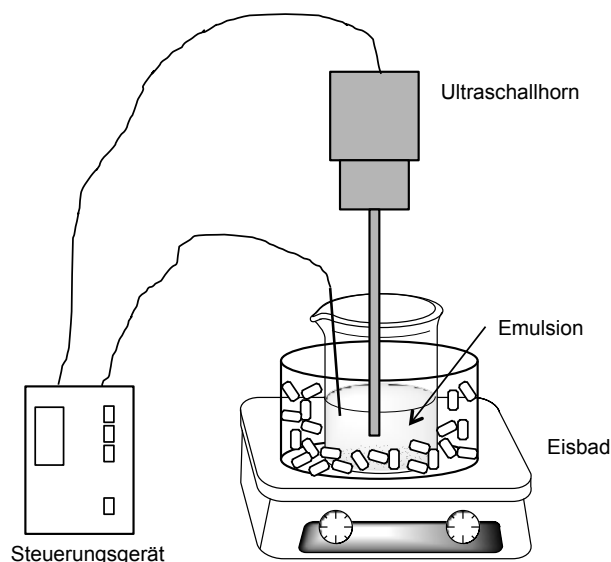


Abbildung 4.16: Versuchsaufbau zur Synthese mit Ultraschall.

nuten mit einem Magnetrührer ohne weitere Kühlung gerührt. Die anschließende Aufarbeitung erfolgt wie bei der Synthese nach *Fallouh*.

4.4.4.3 Ultraschallsynthese mit Cyclohexan

Zur Herstellung von wassergefüllten Nanokapseln wird ein pH-Puffer-Wasser-Methanol-Gemisch benötigt, welches im Verhältnis 8 : 8 : 1 hergestellt wird. Für den pH-Puffer verwenden wir 3.6 g Dinatriumhydrogenphosphatdihydrat, sowie 1.7 g Kaliumdihydrogenphosphat, die in 500 mL VE-Wasser gelöst werden. Weiterhin wird ein pH-Puffer-Wasser-Gemisch benötigt, welches im Verhältnis 1 : 1 vorliegen soll.

1 mL Span 80 werden zusammen mit 2 mL eines pH-Puffer-Wasser-Methanol-Gemisches in 80 mL Cyclohexan gegeben. Anschließend erfolgt die Dispergierung durch Behandlung mit dem Ultraschallfinger für 20 Minuten bei 55 W und einer maximalen Temperatur von 30° C. Nach 10 Minuten werden ca. 0.3 g n-Butylcyanoacrylat hinzugegeben. Im Anschluss wird die Dispersion weitere 10 Minuten gerührt. Um hohe Temperaturen zu vermeiden, wird die Probe während der gesamten Reaktionszeit durch ein Eisbad gekühlt. Zur Abtrennung der organischen Phase wird die Kapseldispersion für 90 Minuten bei 2000 U/min zentrifugiert und anschließend das Cyclohexan abdekantiert. Die Kapseln werden in dem vorbereiteten pH-Puffer/Wasser-Gemisch (Verhältnis 1:1) aufgenommen. Zum Redispergieren wird die Lösung erneut mit dem Ultraschallfinger behandelt (3 min, 55 W , max. 30° C).^[183]

4.4.4.4 Kapselsynthese mittels Ouzo-Effekt

Um die Synthesen besser skalieren zu können wurde ein alternativer Weg zur Synthese mit Ultraschallfinger gesucht, denn der Einsatz des Ultraschallfingers erfordert ein nur in kleinen Grenzen variierbares Volumen.

Zur Herstellung einer *W/W*-Nanokapseldispersion nach dem Ouzo-Effekt wird eine Lösung aus 20 mL Cyclohexan und dem Tensid Span 80 (1.6 g / 100 mL) vorgelegt. Zu dieser Lösung wird das Cyanoacrylatmonomer (im Standard-Ansatz 0.3 g) hinzugegeben. Soll eine Dispersion mit Vernetzer hergestellt werden, wird zusätzlich der in Chloroform (1.5 mL) gelöste Vernetzer (übliche Mengen: 1, 3 oder 5 Mol %; siehe auch 6.6), in die Lösung gegeben. Unter Rühren werden nun 2 mL einer Mischung aus Wasser und Methanol (1 : 1), welcher das nichtionische Tensid Tween 80 (4 g / 100 mL) zugesetzt wird, tropfenweise hinzugegeben. Die einsetzende Polymerisation des Cyanoacrylates ist durch die entstehende Trübung gut zu erkennen. Die Kapseldispersion wird nun etwa 20 – 30 Minuten gerührt und danach 1 h bei 2000 min^{-1} - 3000 min^{-1} zentrifugiert. Im Anschluss wird das überstehende Lösungsmittel vorsichtig abdekantiert und der Rückstand mit Wasser (ca. 4 mL) redispersiert. Gegebenenfalls wird die Dispersion filtriert, um grobe Polymerpartikel und Polymerflocken zu entfernen.

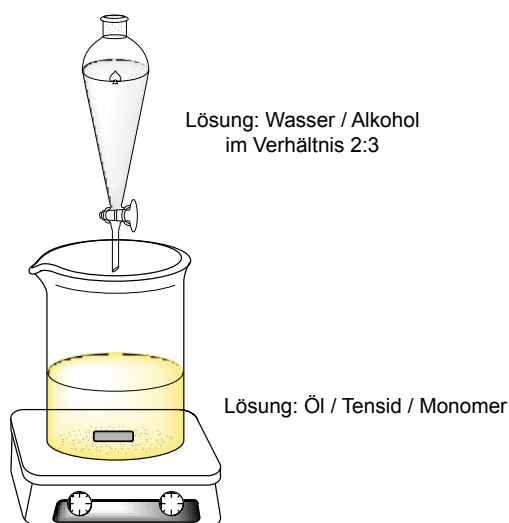


Abbildung 4.17: Versuchsaufbau zur Synthese nach dem Ouzo-Effekt.

Die Synthesen wurden zum Teil mit deuterierten Lösemitteln (Wasser, Alkohol) durchgeführt. Damit wurde das radiation dumping^[191] (Strahlungsminderung) unterdrückt, ein Effekt, der speziell bei der Hochfeld-NMR-Spektroskopie auftritt. Die Messung wird dabei durch die Rückkopplungen des RF-Pulses gestört. Dieser Effekt tritt auf, wenn eine hohe Konzentration einer messbaren Substanz (genauer eines messbaren Kerns) in der

Probe (z.B. Wasser) vorliegt. Die Folgen dieses Effektes für das Spektrum sind Peakverbreiterung, Asymetrie sowie Phasenverschiebungen. Ein zweiter Grund zur Verwendung von deuterierten Lösemitteln sind die zeitaufgelösten NMR Experimente, in denen Wasser als Sonde verwendet wurden.^[186,188]

4.4.4.5 Kapselsynthese mit Miglyol

Da das in der Synthese verwendete Cyclohexan und Methanol in biologischen Systemen stört, wurde nach einer alternativen Synthese gesucht. Dies war für einige medizinische Anwendungen notwendig, da restliches Cyclohexan u.a. zellschädigend wirkt. Im Standardansatz wird 10 mL Öl (Miglyol® 812N) als kontinuierliche Phase in einem Schnappdeckelgläschen, welches mit einem Rührkern versehen wurde, vorgelegt. Zum Öl werden unter Rühren 0,5 mL des Tensids Span 80 und 0,3 g des Cyanoacrylats zugegeben. Zu dieser Lösung werden 2,5 mL einer 2 : 3 Ethanol-Wasser Mischung langsam zugetropft. Die Mischung ist mit Salzsäure leicht angesäuert (pH 6). Leicht ist die sehr schnell einsetzende Trübung, die zum einen durch die Bildung kleiner Wassertropfen und zum anderen durch die einsetzende Grenzflächenpolymerisation entsteht, zu erkennen. Die gesamte Lösung wird für 45 Minuten weiter gerührt und anschließend zwei Stunden bei 2000 min^{-1} - 3000 min^{-1} zentrifugiert. Im Anschluss wird das überstehende Öl vorsichtig abdekantiert und der Rückstand mit Wasser (ca. 10 mL) mit Hilfe eines Vortex redispergiert. Gegebenenfalls wird die Dispersion filtriert, um grobe Polymerpartikel und Polymerflocken zu entfernen.

4.4.5 NMR-Experimente

Zur Auswertung der NMR-Daten werden jeweils die unter Kapitel 2.3 beschriebenen Methoden verwendet. Bei allen dargestellten Messungen beträgt die Gradientenpulsdauer $\delta = 1.5 \text{ ms}$, die Gradientenstärke G wird von $5 - 400 \text{ G/cm}$ variiert.

Abbildung 4.18 zeigt exemplarisch den Zerfall des Wassersignals in einer Kapselprobe mit Erhöhung der Gradientenstärke G . Es ist hierbei das typische Abklingen der Signalintensität bzw. des Integrals zu erkennen.

Damit der für die Auswertung nach den unter Kapitel 2.3.4 beschriebenen Gleichungen benötigte Stejskal-Tanner-Plot erhalten wird, muss die normierte Signalintensität $\ln I_{rel}$ bzw. $\ln I/I_0$ gegen $[\gamma^2 \delta^2 G^2 D (\Delta - \frac{\delta}{3})]$ aufgetragen werden. Um die über die gesamte Messzeit auftretenden Einflüsse zu minimieren, wird das Experiment zwischen 4 bis 8 mal wiederholt. Für jeden der 32 Messpunkte werden so insgesamt bis zu 256 Scans aufad-

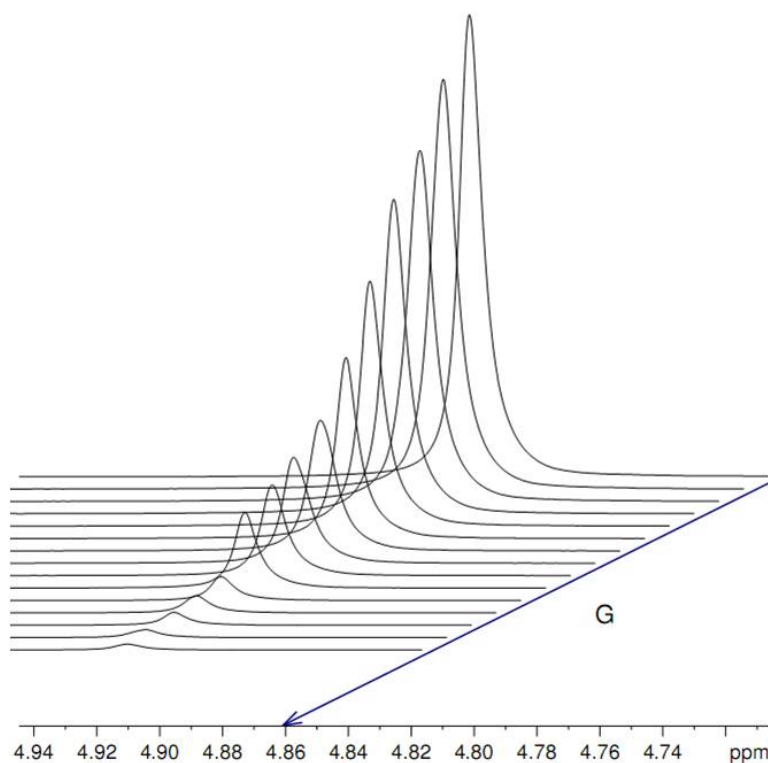


Abbildung 4.18: Zerfall des Wassersignals bei Erhöhung der Gradientenstärke G .

diert um eine Kurve für die gewählte Diffusionszeit Δ zu erhalten. Die Messdauer pro Zerfallskurve beläuft sich etwa auf ca. 6 bis 15 h. Beim so erhaltenen Stejskal-Tanner-Plot werden mehrere dieser Kurven bei verschiedenen Diffusionszeiten Δ in einem Diagramm aufgetragen und dann gemeinsam ausgewertet. Ergebnisse dieser Berechnungen sind die mittlere Verweildauer τ_b des verwendeten Tracer-Moleküls, die Verkapselungseffizienz sowie die freie und die gehinderte Diffusionskonstante.

Um zeitaufgelöste Experimente durchführen zu können, muss zuerst über ein Gleichgewichtsexperiment festgestellt werden, ab welcher Gradientenstärke nur noch eingekapselte Tracer-Moleküle sichtbar sind. Nur dieser Gradient wird dann im Verlauf des zeitaufgelösten Experiments verwendet. Die Kapseldispersion und der Tracer werden erst kurz vor dem Start des Experiments im NMR-Röhrchen vermischt. Der Tracer kann dann in die Kapseln wandern. Mit diesem Experiment kann die „Beladung“ von Nanopartikeln mit Sonden-molekülen bis zum Gleichgewichtszustand verfolgt werden. Zur Auswertung wird der Anstieg des Intensitätssignals gegen die Zeit aufgetragen. Der entstehende Plot wird anschließend mittels einer Reaktionskinetik erster Ordnung ausgewertet (siehe Gleichungen 2.86 und 2.87).

Um die Permeation der Kapselwand zu untersuchen, werden verschiedene Moleküle als Tracer (Wasser, Alkoholen, Ketone und Polyethylenglykol (PEG) mit verschiedenen mitt-

leren Molekülmassen) verwendet.

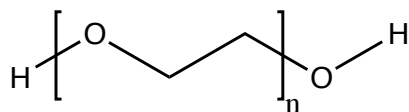


Abbildung 4.19: Struktur der Grundeinheit des Polyethylenglykols (PEG); im Alltag findet oft der Ausdruck PEG kombiniert mit einem Zahlenwert, der die mittlere relative Molekülmasse repräsentiert, Verwendung.

PEG mit mittleren Molekülmassen von 200 bis 35.000 g/Mol werden als Polyethylenglykole (PEG) bezeichnet. Moleküle mit höherer Molekülmasse (> 35.000 g/Mol) werden meist als Polyethylenoxid (PEO) bezeichnet. In Tabelle 4.4 sind die wichtigsten Daten der verwendeten Polyethylenglykole zusammengefasst.

Tabelle 4.4: Zusammenfassung von Daten der verwendeten PEG-Sonden; R_H wurde aus den gemessenen Diffusionskonstanten für die freie Diffusion D_a nach Gleichung 2.28 berechnet.

Polymer	M_w [g/Mol]	D_a [m^2/s]	R_H [nm]
PEG 200	200	$4,97 \cdot 10^{-10}$	0,49
PEG 600	400	$3,00 \cdot 10^{-10}$	0,82
PEG 2000	2000	$1,35 \cdot 10^{-10}$	1,84
PEG 6000	6000	$7,05 \cdot 10^{-11}$	3,46

Grenzen der Methode

Während der Aufnahme der Messdaten können durch das schlechte Signal-Rausch-Verhältnis Messungenauigkeiten verursacht werden, da mit den gewählten Messparametern an den Grenzen der technischen Möglichkeiten der PFG-NMR mit STE-Experiment gearbeitet wird. Insbesondere Störungen von außen können Einfluss auf des Magnetfeld des NMR-Spektrometers haben, welche wiederum zu einer Verschlechterung der Auflösung der Spektren führt.

Um der schlechten Auflösung entgegen zu wirken, wurde bei einigen Proben die Konzentration der Kapseldispersionen verändert, jedoch ist der Einfluss der Konzentration auf die Messung bzw. eine Konzentrationsabhängigkeit (beispielsweise über osmotische Effekte) noch nicht geklärt, da eine genauere Konzentrationsbestimmung der Kapsel-

dispersion bzw. der Kapselanzahl bisher nicht möglich ist.

Ein weiteres Problem bei den durchgeführten Experimenten war die Überlagerung des zu untersuchenden Sonden-Signals von anderen Signalen (vom verwendeten Tensid), was die Auswertung erheblich erschwerte. Es wurde versucht, Moleküle (Tenside), die die Auswertung auf diese Weise einschränken, aus dem System zu entfernen. Bei den durchgeführten Experimenten wurde die Auswertung zum Teil durch das wasserlösliche Tensid Tween 80 gestört. Da sich das störende Tween 80 Signal jedoch im Verlauf der Messung nicht ändert, wurde der Signalabfall des PEG-Signals nur so lange verfolgt, bis es im Peak des Tensid-Signals verschwunden war (Abbildung 3.34).

Bei dieser Art Experiment (DiffSTE) kann die Diffusionszeit Δ nicht beliebig variiert werden. Bei einer Diffusionszeit von ca. 800ms kann auf Grund der Relaxation der Kernspins kein Signal mehr gemessen werden bzw. die resultierenden Echo-Signale Sonden-Moleküle sind so stark zerfallen, dass sie nicht mehr vom „Rauschen“ unterschieden werden können. Daraus folgt, dass mit diesen Experimentparametern nur Austauschzeiten bis ca. 800ms beobachtet werden können. Um dennoch Ergebnisse für langsamere Permeationsprozesse zu erhalten, könnte beispielsweise die Temperatur während der PFG-NMR-Messung erhöht werden. Durch die Erhöhung der Temperatur steigt die Geschwindigkeit der thermischen Eigenbewegung der Moleküle, damit erhöht sich der Diffusionskoeffizient und die Austauschzeiten verringern sich. Somit gelangt man in ein Zeitfenster, welches eine Messung im Gleichgewicht ermöglicht.

Kritisch betrachtet liegt die untere Grenze der Methode bei ca. 60 Sekunden. Messwerte im Bereich dieser Zeitspanne sollten nur sehr vorsichtig interpretiert werden, da schon der Mischvorgang und das Einbringen der Probe in das Spektrometer bis zur Aufnahme der ersten Daten ca. 30 Sekunden dauern. Die verwendete Methode eignet sich für das Beobachten von Verweilzeiten verschiedener Sonden ab ca. 1 Minute bis hin zu Stunden. Ihr Vorteil ist, dass die zur Beobachtung genutzten Sonden nicht zusätzlich markiert (fluoreszierende oder radioaktive Markierung) werden müssen.

Das schlechte Signal-Rausch-Verhältnis, welches bedingt durch die wenigen Scans und der anfänglich geringen Konzentration bei diesen Experimenten immer gegeben ist, erschwert es, ausreichend auswertbare Messergebnisse zu erhalten. Bei schnellem Austauschverhalten ist es des Weiteren wichtig, am Anfang des Experimentes genügend Messwerte zu erhalten, damit eine Auswertung nach der Kinetik erster Ordnung überhaupt möglich ist.

Die Auswahl geeigneter Sonden-Moleküle wurde daher an bestimmte Bedingungen ge-

knüpft:

- Die Tracer-Moleküle müssen ausreichend mit Wasser mischbar sein, da mit wässrigen Kapseldispersionen gearbeitet wird.
- Zudem müssen die Sonden im NMR-Experiment Protonensignale aufweisen, die sich nicht mit andern Signalen, z.B. denen des Tensids, überlagern und
- weiterhin dürfen die Sonden-Moleküle die Kapselwände weder angreifen noch zersetzen.

Die beiden verwendeten Methoden eignen sich also grundsätzlich zur Beobachtung von Austauschprozessen der in dieser Arbeit hergestellten Nanokapselsysteme. Jedoch ist die Bestimmung der geeigneten Messparameter, die den eingekapselten Bereich beobachtbar machen, zeitaufwendig und muss für jedes Kapselsystem erneut vorgenommen werden.

4.4.6 Größenbestimmung von Nanokapseln

4.4.6.1 Allgemeines

Die in dieser Arbeit vorgestellte Methode verwendet ein digitales Bildverarbeitungssystem, welches in dieser Form von einigen Arbeitsgruppen zur Untersuchung von kolloidalen Systemen verwendet wird. Hierbei werden u.a. dynamische Änderungen in konzentrierten Suspensionen oder Partikel-Wand-Wechselwirkungen untersucht.^[192–197] Im Arbeitskreis Mayer wurde die Methode in mehreren Veröffentlichungen, Dissertationen und Diplomarbeiten erfolgreich angewendet und verbessert.^[53,177,178,196–198]

4.4.6.2 Dunkelfeldmikroskopie

In der Mikroskopie tritt häufig das Problem auf, dass die abzubildenden Objekte sehr kontrastarm sind. Dies passiert dann, wenn der Unterschied der Brechungsindizes zwischen Probe und Umgebung zu gering ist oder wenn die Intensität des Lichts nicht ausreicht. Die Dunkelfeldmikroskopie ist eine Möglichkeit, dieses Problem zu umgehen. Sie wurde zu Beginn des 19. Jahrhunderts bekannt. Siedentopf baute 1910 den ersten Kardiodkondensor, eine Weiterentwicklung des von ihm und Zsigmondy entwickelten Spaltultrakondensors.^[44] Der Kardiodkondensor wird eingesetzt um einen höheren Kontrast zu erreichen, da er den Strahlengang am Objektiv vorbeileitet und die Probe hohlkegelförmig ausleuchtet.

Die Dunkelfeldmikroskopie gehört zu den Methoden der Kontrastmikroskopie. Sie vergrößert den Unterschied der Lichtintensität zwischen dem beobachteten Objekt und seiner

Umgebung. Die Differenz zwischen Lichtintensitäten kleiner, dicht zusammen liegender Objekte wird als Unterschiedsschwelle bezeichnet. Der Kontrast K ist die Differenz der Lichtintensitäten I oberhalb der Unterschiedsschwelle. Er wird durch

$$K = \frac{I_{Umfeld} - I_{Objekt}}{I_{Umfeld} + I_{Objekt}} \quad (4.1)$$

beschrieben.

Der Beobachter sieht bei der Dunkelfeldmikroskopie ein dunkles Umfeld und helle Objekte. Ideal ist dabei eine Intensität des Umfeldes von Null oder nahe Null, was für den Kontrast einen Wert von -1 ergibt. Solch ein charakteristisches Dunkelfeldbild entsteht durch die indirekte Beleuchtung der Objekte. Die Strahlung gelangt durch Brechung, Beugung oder Reflexion am Objekt zum Objektiv. Diese Streustrahlung wird nach ihrem Entdecker *Tyndall* auch als Tyndall-Effekt bezeichnet.^[199] Dieser Effekt ist z. B. zu beobachten, wenn Sonnenstrahlen oder das Scheinwerferlicht eines Autos auf eine Nebelbank treffen. Der Tyndall-Effekt tritt immer dann auf, wenn Teilchen vorliegen, deren Größe etwa der Wellenlänge des Lichtes entsprechen. Solche Teilchen haben einen Durchmesser von 1 bis 1000 nm. Systeme, die den Tyndall-Effekt zeigen, werden als Kolloide bezeichnet, die Teilchen in einem solchen System als kolloidale Teilchen.

4.4.6.3 Beobachtung der Brownschen Teilchenbewegung

Die in dieser Arbeit verwendete Methode ist ein relativ neuer Weg, eine alte Idee zur Größenbestimmung von sehr kleinen Partikeln zu verwenden. *Einstein* und weitere Wissenschaftler haben einen mathematischen Zusammenhang entwickelt, die Brownsche Bewegung von suspendierten Teilchen zur Größenbestimmung dieser Teilchen einzusetzen. Die ersten Messungen hierzu, die eigentlich das Ziel der Bestimmung der Avogadro-Konstante N_A hatten, liegen ca. ein Jahrhundert zurück. Diese Untersuchungen und einfache Radianbestimmungen, für die *Svedberg*^[200,201] und R. Zsigmondy^[44] jeweils mit dem Nobelpreis bedacht wurden, bilden die theoretischen und in Teilen auch praktischen Grundlagen der hier vorgestellten Methode.

Für die ersten Größenbestimmungen über die Brownsche Bewegung wurden die Teilchen unter dem Mikroskop fotografiert oder mitgezeichnet. Die Auswertung der Bewegungsspuren erfolgte dann manuell. Mit der heute verfügbaren Computertechnik ist dies nicht mehr nötig. Die angewendete Methode verwendet eine CCD-Kamera in Verbindung mit einem Computer zur Aufnahme und Speicherung der Bilder. Die Bilder werden bearbeitet und die so erhaltenen Daten, die Mittelwerte der Quadrate der Einzelverschiebungen,

in einem Histogramm dargestellt. Diese Histogramm besteht aus den Einzelradien der gefundenen Partikel, durch die eine Gaußnäherung gelegt und so der mittlere Radius und die Halbwertsbreite ermittelt werden.

Weitere Erläuterungen zur Funktionsweise und den Aufbau der Größenbestimmungsmethode können der Diplomarbeit von *Linders*^[197] und der Promotion von *Beuermann*^[177] entnommen werden.

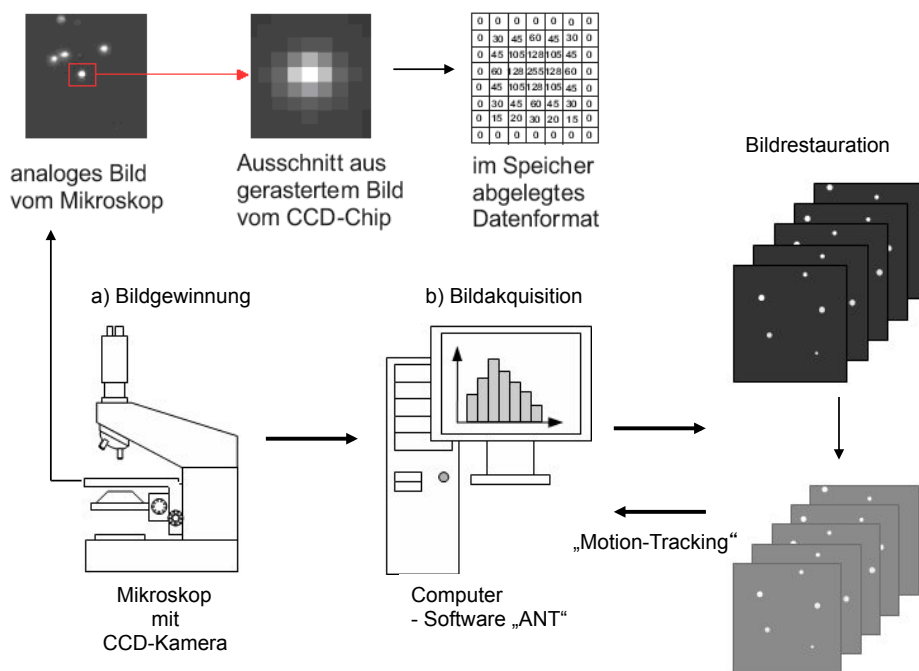


Abbildung 4.20: Schematische Darstellung der Größenbestimmungsmethode; a) Akquisition der Daten mittels CCD-Kamera und Dunkelfeldmikroskop, b) Verarbeitung der gewonnenen Daten mittels der Software „ANT“.

In Abbildung 4.20 ist schematisch der Aufbau der Geräte und Ablauf einer Messung abgebildet.

Das interessante an dieser Methode ist die Möglichkeit, Einzelradien zu messen und aus diesen eine Radienverteilungen (Histogramm) zu bilden. Dies geschieht durch die individuelle Verfolgung einzelner Teilchen, dem „Motion-Tracking“. Diese direkte Radienbestimmung des Teilchens grenzt die verwendete Methode von anderen Lichtstreuungsmethoden zur Größenbestimmung ab. Die dynamische Lichtstreuung (DLS) und auch die statische Lichtstreuung (SLS) verwenden Korrelationsfunktionen, die aus der Lichtstreuung mehrerer Partikel, also eines Partikelensembles, Informationen über das Verhalten einzelner Teilchen errechnen, was einer indirekten Beobachtung entspricht.

Kapitel 5

Zusammenfassung und Ausblick

Untersuchung von doppelt-hydrophilen Di-Blockcopolymeren

Die NMR-Experimente mit nichtionischen doppelt-hydrophilen Di-Blockcopolymeren verdeutlichen, dass diese auch in verdünnten wässrigen Lösungen aggregieren. Sie bilden stark gequollene und ziemlich gut definierte sphärische Aggregate. Die PFG-NMR Experimente zeigen, dass der Anteil an Aggregaten unter 2 % liegt. Die Wasseraufnahme-Experimente bestätigen die von Ke et al.^[124] aufgestellte Hypothese, in der behauptet wird, dass der Anteil an Wasser, der von jedem Block aufgenommen wird, als Parameter der Aggregatbildung herangezogen werden kann. Die Daten bestätigen, dass die Bildung von Aggregaten neben der hydrophoben Wirkung und amphiphilen Wechselwirkungen der Polymere andere Ursachen haben muss, die als „abgestufte Hydrophilie“ bezeichnet werden können.

Berücksichtigt man die Tatsache, dass allein die Unterschiede in der Hydrophilie ausreichend sind, um die Selbstorganisation von doppelt-hydrophilen Di-Blockcopolymeren in wässriger Lösung zu steuern, lässt die weitere Untersuchung der kontrollierten Selbstorganisation auf spannende Ergebnisse in der Zukunft hoffen.

Untersuchung von Hydrogelen mit Phosphoridylcholin

Auf der Grundlage der PFG-NMR-Messungen können zwei verschiedene Lösungsmittelanteile in MLV Phasen, gebildet aus Phosphoridylcholin (PC) in Glycerin-Butylenglykol bzw. Propylenglykol-Mischungen, unterschieden werden. Der größere Anteil der Lösungsmittelmoleküle diffundiert dabei frei im Volumen des Lösungsmittels ohne PC-Moleküle. Der kleinere Anteil der Moleküle (zwischen 2, 5 und 30%, je nach Zusammensetzung der Lösungsmittel) ist stark in seiner Beweglichkeit gehindert. Diese Fraktion von Molekülen befindet sich innerhalb der multilamellaren Vesikel.

Beim Abkühlen der Proben auf Temperaturen unterhalb des Schmelzpunktes des Phosphorylcholins gelieren die Phasen. Die Permeabilität der Doppelschichten für kleine Moleküle nimmt während der Gelierung dramatisch ab. Hierdurch erhöht sich die mittlere Verweilzeit im eingekapselten Zustand von weniger als 50 *ms* auf mehr als 1 *s* für Wassermoleküle.

Es wird angenommen, dass die kristallinen Vesikel für den Einschluss von Arzneimitteln und zur langsamen Wirkstofffreisetzung in pharmazeutischen Formulierungen verwendet werden können. Denkbar ist, dass die Durchlässigkeit der Doppelschichten sowohl im flüssigkristallinen als auch im kristallinen Zustand zu einer gewünschten Rate für die Freisetzung eines Wirkstoffes optimiert werden kann.

Während die kristallinen Vesikel die entscheidenden Strukturen für die Gelierung der Proben der glycerinhaltigen Lösungsmittelgemische darstellen, weist die Gelierung in den Lösungen von reinen 1,3-Butylenglykol bzw. 1,2-Propylenglykol einen anderen Mechanismus auf. Die PC-Moleküle in reinem Butylenglykol/Propylenglykol bilden keine Vesikel aus. Beim Abkühlen der Lösungen unter T_m verwandeln sich die Phasen in Gele. Die Lösungsmittelmoleküle können in diesen Gelen frei diffundieren. Es wird deshalb angenommen, dass dieser Gelzustand aufgrund der Bildung eines dreidimensionalen Netzwerkes aus kristallinen Fasern entsteht, welches die Beweglichkeit der Lösungsmittelmoleküle nicht beeinflusst.

Experimente in Phasenkanälen einer Microemulsion

Die PFG-NMR-Experimente haben gezeigt, dass die Nanostruktur im oberen Phasenkanal eines Mikroemulsionsgemisches aus einem anionisch/nichtionischem Tensidgemisch mit einer bikontinuierlichen L_3 -Phase aufgebaut ist, die bei weniger als 30 % Öl im Lösungsmittelgemisch in eine W/O -HIPME Struktur übergeht. Die Mikroemulsion im unteren Phasenkanal weist eine O/W -Struktur auf.

Die Einphasen-Kanäle des Mikroemulsionssystem werden mit Hilfe der elektrische Leitfähigkeit und der gepulsten-Feldgradienten-NMR (PFG-NMR) untersucht. Das System besteht aus verschiedenen Mischungen von Wasser, Dekan und einer anionischen/nichtionischen Tensid-Mischung. Bei konstanter Tensidkonzentration und Temperatur zeigt das Phasendiagramm zwei einphasige Mikroemulsions-Kanäle, die durch einen anisotropen lamellaren Kanal getrennt sind. Der untere Kanal der Mikroemulsion wandert dabei von der Wasserseite des Phasendiagramms zu einer mizellaren L_1 -Phase und er-

reicht dann mit zunehmendem Massenanteil an Dekan im Lösungsmittelgemisch und zunehmendem Massenanteil an lipophilen Co-Tensid in der Tensidmischung die Mitte des Phasendiagramms. Der obere Kanal der Mikroemulsion wandert von der Seite der wässrigen L_3 -Phase zur Ölseite des Diagramms.

Die ermittelten Eigendiffusionskoeffizienten unterstützen die bisherigen Ergebnisse, dass die Nanostruktur im oberen Kanal bei Konzentrationen unter 10 % des Öls im Lösungsmittelgemisches einen abrupten Übergang von einer bikontinuierlichen Struktur zu einer Wasser-in-Öl Phase mit einer HIPME-Struktur durchläuft. Im unteren Mikroemulsions-Kanal herrscht dagegen eine Öl-in-Wasser-Struktur vor. Die HIPME-Struktur ist ein Merkmal der verwendeten Tensidmischung und wird wahrscheinlich durch die hohe Grenzflächenspannung zwischen der wässrigen verdünnten Tensid-Phase und dem Öl gebildet. Durch den Zusatz von Salz werden die Strukturen der HIPME offensichtlich gestört, was zu einer erhöhten Leitfähigkeit und höheren Diffusionsgeschwindigkeiten für die Wasser-Moleküle führt.

Durch Zugabe von NaCl steigt die Mobilität von Wasser deutlich an. Dennoch ist es unwahrscheinlich, dass die Nanostrukturen mit NaCl dieselbe „schwammartige“ Morphologie wie eine bikontinuierliche Mikroemulsion mit einem nicht-ionischen Tensid aufweisen. Die NMR-Signale weisen auf das weitere Vorhandensein einer HIPME-Struktur hin. Nach den NMR-Ergebnissen kann die Struktur als eine HIPME-Phase mit isolierten Wasser-Domänen beschrieben werden.

Untersuchung von wassergefüllten Nanokapseln

Während eines PFG-NMR-Experiments werden zwei unterschiedliche Diffusionswerte für ein Tracer-Molekül gemessen. Die langsame Diffusion (D_b) kann dabei aufgrund ihrer Abhängigkeit vom Pulsabstand als gehinderte Diffusion interpretiert werden. Damit wird nachgewiesen, dass die Tracer-Moleküle in der Kapsel eingeschlossen sind. Mit der in Kapitel 2.3.4 gezeigten Auswertung lassen sich außer den Diffusionskoeffizienten der freien Diffusion D_a und der gehinderten Diffusion D_b auch die mittlere Verweildauer τ_b und die „Verkapselungseffizienz“ p_b bestimmen. Mit Hilfe des Parameters τ_b kann der effektive Permeabilitätskoeffizient p_{eff} bestimmt werden, der einen Vergleich zwischen verschiedenen Kapseldispersionen hinsichtlich der Durchlässigkeit der Membranen erlaubt.

Die PFG-NMR-Experimente zeigen, dass die Polymerwand der W/W-Nanokapseln für die beobachteten Moleküle permeabel ist und dass die Permeabilität der Polymerwand von der Molekülgröße der eingekapselten Moleküle abhängig ist. Die Polymerwand kann

dabei mit einer Membran mit definierter Porengröße verglichen werden. Durch den Einsatz von Vernetzern kann die Beschaffenheit der Poren verändert werden und damit auch die Permeabilität der Polymerwand und die Austauschzeit der eingekapselten Moleküle verlängert sich deutlich.

Die Methode der PFG-NMR ist eine komplexe Methode zur Bestimmung von Diffusionskoeffizienten und der Austauschzeit. Bei der richtigen Einstellung der Parameter und einer sorgfältigen Synthese der Kapseldispersionen liefert diese Methode gute Ergebnisse. Für Molekül-Kapsel-Systeme, deren Austauschzeiten über 800 ms liegen, ist die vorgestellte Methode der zeitaufgelösten PFG-NMR geeignet. Bei Austauschzeiten, die im Sekundenbereich liegen, bietet die zeitaufgelöste PFG-NMR-Methode eine mögliche Lösung, um die Austauschzeit dieser Tracer-Moleküle zu bestimmen.

Liegt die Austauschzeit der Moleküle genau zwischen dem Messbereich der beiden Methoden (PFG-NMR im Gleichgewicht bzw. zeitaufgelöste PFG-NMR), also zwischen 1 s bis ca. 90 s, kann die Abhängigkeit des Diffusionskoeffizienten von der Temperatur ausgenutzt werden. Durch Erhöhen oder Absenken der Temperatur kann die Diffusion und damit auch der Austauschprozess so beeinflusst werden, dass sich das Zeitfenster zugunsten einer Methode verschiebt.

Um den Einfluss eines Vernetzers auf Nanokapseldispersionen zu beobachten, wird die Änderung der Permeabilität der Polymerwand mittels gepulster Feldgradienten-NMR-Spektroskopie untersucht. Mit dieser Methode ist es möglich, zerstörungsfrei dynamische Prozesse von Molekülen zu messen und freie und gehinderte Diffusion zu unterscheiden. Es können Austauschprozesse zwischen Molekülen innerhalb und außerhalb der Nanokapseln verfolgt werden.

Es wird gezeigt, dass der Einsatz von Vernetzer in der Kapselhülle die Permeabilität dieser beeinflusst. Insbesondere beim Vernetzer C_{10} kann eine Abhängigkeit der Verweildauer vom Wasser innerhalb der Nanokapseln vom molaren Anteil des Vernetzers beobachtet werden. Durch die Erhöhung des Vernetzeranteils lässt sich die Verweilzeit des Wassers in den Kapseln steigern. Die Ergebnisse der NMR-Experimente bestätigen, dass der Vernetzer in die Polymerhülle der Kapseln eingebaut wird und so einen schnellen Austausch verhindert.

Resümee und Ausblick

Die in dieser Arbeit verwendete NMR-Methode erweist sich zur Untersuchung von dynamischen Prozessen auf molekularer Ebene als geeignet. Die Methoden der gepulsten-Feldgradienten-Kernresonanzspektroskopie (PFG-NMR) wird auf Amphiphile in Wasser, Amphiphile in Wasser/Öl bis hin zu wassergefüllten Nanokapseln angewendet. In den zum Teil komplizierten Mehrstoffgemischen können dabei auch verschiedene Komponenten in verschiedenen Phasen unabhängig voneinander untersucht werden.

Mit angepassten Messparametern für die jeweils untersuchten Systeme werden Austauschprozesse beobachtet. Hierzu wird in den untersuchten Systemen der Austausch von z.B. Wasser, Dekan, Glucose bzw. verschiedenen Polymeren im eingekapselten Zustand und dem freien Zustand in der kontinuierlichen Phase untersucht. Die Signale in den verschiedenen Phasen können unterschieden und getrennt voneinander betrachtet werden.

In dieser Arbeit wird erfolgreich gezeigt, dass die Polymerwand der Nanokapseln für Moleküle permeabel ist. Mit den erreichten Ergebnissen kann nachgewiesen werden, dass größere Moleküle eine längere Verweildauer in der Kapsel aufweisen. Die Verweildauer in der Kapsel ist abhängig vom Vernetzungsgrad und der Art des eingesetzten Vernetzers.

Die Untersuchung verschiedener Systeme und im Besonderen die der modifizierten Nanokapselsysteme hat gezeigt, dass sie für Anwendungen auf dem Gebiet der Medizin als Wirkstoffträgersystem oder z.B. auch als nanoskaliges Transport- und Reaktionsgefäß genutzt werden können. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass es möglich ist die Permeationseigenschaften für die untersuchten Systeme für spezielle Anwendungen anzupassen, so dass ein gezieltes Design von Kapseln, Hydrogelen und Mikroemulsionen möglich ist. Die gepulste Feldgradienten NMR hat sich als sehr mächtiges Werkzeug zur zerstörungsfreien Untersuchung von komplizierten nanoskaligen Systemen erwiesen.

Literaturverzeichnis

- [1] W., OSTWALD: *Die Welt der vernachlässigten Dimensionen. Eine Einführung in die moderne Kolloidchemie mit besonderer Berücksichtigung ihrer Anwendungen.* Theodor Steinkopff, Dresden, 1914
- [2] F., SELMI: *Klassische Arbeiten über Kolloide Lösungen.* Ostwald's Klassiker der exakten Wissenschaften, Bd. 217, Frankfurt Main, 1926
- [3] M., FARADAY: Experimental relations of gold (and other metals) to light. In: *Phil. Trans. Roy. Soc* 147 (1857), S. 145–181
- [4] M., DAOUD ; C. E., WILLIAMS ; S.N., LYLE: *Soft Matter Physics.* Springer Verlag, 1999
- [5] M., VON SMOLUCHOWSKI: Zur kinetischen Theorie der Brownschen Molekularbewegung und der Suspensionen. In: *Annalen der Physik* 21 (1906), S. 756–780
- [6] R., ZSIGMONDY: The „solution“ theory and the „suspension“ theory. In: *Kolloid-Zeitschrift* 26 (1920), S. 1–10
- [7] A., EINSTEIN: Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. In: *Annalen der Physik* 17 (1905), S. 549–560
- [8] A., EINSTEIN: Zur Theorie der Brownschen Bewegung. In: *Annalen der Physik* 19 (1906), S. 371–381
- [9] J., PERRIN: La loi de Stokes et le mouvement brownien. In: *Comptes Rendus* 147 (1908), S. 475–476
- [10] P., ATKINS ; J., DE PAULA: *Atkins' Physikal Chemistry.* Oxford Press, 2010
- [11] T. P., HOAR ; J. H., SCHULMAN: Transparent Water-in-Oil Dispersions: the Oleopathic Hydro-Micelle. In: *Nature* 152 (1943), S. 102–103

- [12] J. H., SCHULMAN ; W., STOECKENIUS ; L. M., PRICE: Mechanism of Formation and Structure of Micro Emulsions by Electron Microscopy. In: *J. Phys. Chem.* 63 (1959), S. 1677–1680
- [13] M., GRADZIELSKI ; H., HOFFMANN: Influence of Charges on Structure and Dynamics of an O/W Microemulsion. Effect of Admixing Ionic Surfactants. In: *J. Phys. Chem.* 98 (1994), S. 2613–2623
- [14] F., LICHTERFELD ; T., SCHMELING ; R., STREY: Microstructure of microemulsions of the system water-n-tetradecane-alkyl polyglycol ether (C12E5). In: *J. Phys. Chem.* 90 (1986), S. 5762–5766
- [15] A., GROBE ; W.-M., CATENHUSEN: *Verantwortlicher Umgang mit Nanotechnologien -Bericht und Empfehlungen der NanoKommission 2011*. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) Referat Öffentlichkeitsarbeit, 11055 Berlin, 2011
- [16] N., TANIGUCHI: On the Basic Concept of 'Nano-Technology'. Proceedings of the International Conference on Production Engineering. In: *Japan Society of Precision Engineering* Part II (1974), S. nn
- [17] R., FEYNMAN: *There is plenty of room at the bottom*. Vortrag. California Institute of Technology (Caltech), 1959
- [18] J.J., MARTY ; R.C., OPPENHEIM ; P., SPEISER: Nanoparticles a new colloidal drug delivery system. In: *Pharm. Acta Helv.* 53 (1978), S. 17–23
- [19] D., PEER ; J.M., KARP ; S., HONG ; O.C., FAROKHZAD ; R., MARGALIT ; R., LANGER: Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. In: *Nat. Nanotechnol* 2 (2007), S. 751760
- [20] G., GAUCHER ; M.-H., DUFRESNE ; V.P., SANT ; N., KANG ; D., MAYSINGER ; J.C., LEROUX: Block copolymer micelles: preparation, characterization and application in drug delivery. In: *J. Control. Release* 109 (2005), S. 169188
- [21] B. E., RABINOW: Nanosuspensions in drug delivery. In: *Nature Reviews Drug Discovery* 3 (2004), S. 785–796
- [22] M., YOKOYAMA: Drug targeting with nano-sized carrier systems. In: *Journal of Artificial Organs* 8(2) (2005), S. 77–84
- [23] J., ZHANG ; R.D.K., MISRA: Magnetic drug-targeting carrier encapsulated with thermosensitive smart polymer: Coreshell nanoparticle carrier and drug release response. In: *Acta Biomaterialia* 3(6) (2007), S. 838–850

- [24] C. S., MAIA ; W., MEHNERT ; M., SCHALLER ; H.C., KORTING ; A., GYSLER ; A., HABERLAND ; M., SCHÄFER-KORTING: Drug Targeting by Solid Lipid Nanoparticles for Dermal Use. In: *Journal of Drug Targeting* 10(6) (2002), S. 489–495
- [25] AN-HUI, LU ; E.L., SALABAS ; F., SCHÜTH: Magnetische Nanopartikel: Synthese, Stabilisierung, Funktionalisierung und Anwendung. In: *Angewandte Chemie* 119(8) (2007), S. 12421266
- [26] C., BECK ; W., HÄRTL ; R., HEMPELMANN: Kovalente Oberflächenfunktionalisierung und Selbstorganisation von Siliciumdioxid-Nanopartikeln. In: *Angewandte Chemie* 111(9) (1999), S. 13801382
- [27] S. A., VITALE ; J. L., KATZ: Liquid droplet dispersions formed by homogeneous liquid-liquid nucleation: The Ouzo effect. In: *Langmuir* 19 (2003), S. 4105–4110
- [28] F., GANACHAUD ; J. L., KATZ: Nanoparticles and Nanocapsules Created Using the Ouzo Effect: Spontaneous Emulsification as an Alternative to Ultrasonic and High-Shear Devices. In: *Chem.Phys.Chem.* 6 (2005), S. 209–216
- [29] P. M., SKRABAL: *Spektroskopie - Eine methodenübergreifende Darstellung vom UV- bis zum NMR-Bereich* -. vdf Hochschulverlag AG an ETH Zürich, 2009
- [30] P., ZEEMAN: Ueber einen Einfluss der Magnetisirung auf die Natur des von einer Substanz emittirten Lichtes. In: *Verhandlungen der Physikalischen Gesellschaft zu Berlin* (1882), S. 127
- [31] K., HENTSCHEL: Die Entdeckung des Zeeman-Effekts. In: *Physikalische Blätter* 52 (1996), S. 1232–1236
- [32] A., SOMMERFELD: Zur Quantentheorie der Spectrallinien (I + II). In: *Annalen der Physik* 51 (1916), S. 1–94
- [33] A., EINSTEIN: Über einen die Erzeugung und Verwandlung des Lichts betreffenden heuristischen Gesichtspunkt. In: *Annalen der Physik* 17 (1906), S. 132
- [34] W., GERLACH ; O., STERN: Das magnetische Moment des Silberatoms. In: *Zeitschrift für Physik -Teil:A Hadrons and Nuclei* 9(1) (1922), S. 353–355
- [35] W., GERLACH ; O., STERN: Der experimentelle Nachweis der Richtungsquantelung im Magnetfeld. In: *Zeitschrift für Physik -Teil:A Hadrons and Nuclei* 9(1) (1922), S. 349–352

- [36] M. E., PURCELL ; H. C., TORREY ; R. V., POUND: Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. In: *Phys. Rev.* 69 (1946), Jan, S. 37–38
- [37] F., BLOCH ; W. W., HANSEN ; M., PACKARD: Nuclear Induction. In: *Phys. Rev.* 69 (1946), Feb, S. 127–127
- [38] F., BLOCH: Nuclear Induction. In: *Phys. Rev.* 70 (1946), Oct, S. 460–474
- [39] H., FRIEBOLIN: *Ein- und Zweidimensionale NMR-Spektroskopie - Eine Einführung* -. 6. Auflage. Wiley-VCH, 2006
- [40] M. H., LEVITT: *spin dynamics - Basics of Nuclear Magnetic Resonance* -. 2.nd. John Wiley & Sons, Ltd, 2008
- [41] R., BROWN: A Brief Account of Microscopical Observations Made in the Months of June, July and August, 1827, on the Particles Contained in the Pollen of Plants; and on the General Existence of Active Molecules in Organic and Inorganic Bodies. In: *Edinburgh New Philosophical Journal* 5 (1828), S. 358–371
- [42] F., EXNER: Notiz zu Browns Molekularbewegung. In: *Annalen der Physik* 4 (2) (1900), S. 843–847
- [43] G., CANTONI: Su alcune condizioni fisiche dell’attività e sul moto browniano. In: *Nuovo Cimento* 27 (1867), S. 156–167
- [44] H., SIEDENTOPF ; R., ZSIGMONDY: Über Sichtbarmachung und Größenbestimmung ultramikroskopischer Teilchen, mit besonderer Anwendung auf Goldrubingläser. In: *Annalen der Physik* 4 (10) (1903), S. 1–39
- [45] A., EINSTEIN ; M., VON SMOLUCHOWSKI: *Untersuchungen über die Theorie der brownischen Molekularbewegung*. Ostwalds Klassiker der exakten Wissenschaften, Bd 199 und 207, Frankfurt am Main, 1997
- [46] M., SEDDIG: Über die Messung der Temperaturabhängigkeit der Brownschen Molekularbewegung. In: *Physikalische Zeitschrift* 9 (1908), S. 465–468
- [47] M., CHAUDESAIGUES: Le mouvement brownien et la formule d’Einstein. In: *Comptes Rendus Acad. Sci.* 147 (1908), S. 1044–1046
- [48] P., LANGEVIN: On the Theory of Brownian Motion. In: *Comptes Rendus Acad. Sci.* 146 (1908), S. 530–533
- [49] A., EINSTEIN ; L., HOPF: Statistische Untersuchung der Bewegung eines Resonators in einem Strahlungsfeld. In: *Analen der Physik* 33 (1910), S. 1105–1115

- [50] M. H., COHEN ; D. J., TURNBULL: Molecular transport in liquids and glasses. In: *J. Chem. Phys.* 31 (1959), S. 1164
- [51] J., EGGERT ; L., HOCK ; G-M, SCHWAB: *Lehrbuch der Physikalischen Chemie in elementarer Darstellung*. 9. Auflage. Hirzel Verlag, 1968
- [52] J., KÄRGER ; D. M., RUTHVEW: *Diffusion in Zeolithes and other microporous solids*. John Wiley and Sons, Inc New York, 1992
- [53] M., WOHLGEMUTH: *Diffusionsexperimente an Nanokapseldispersionen: Größenverteilung, Wirkstofffreisetzung und andere dynamische Phänomene*, Gerhard-Mercator-Universität GH Duisburg, Dissertation, 2002
- [54] H., GÜNTHER: *NMR-Spektroskopie - Grundlagen, Konzepte und Anwendungen der Protonen- und Kohlenstoff-13-Kernresonanzspektroskopie in der Chemie*. Georg Thieme Verlag, 1992
- [55] J., KEELER: *Understanding NMR Spectroscopy*. 2nd. John Wiley & Sons, Ltd, 2010
- [56] P. T., CALLAGHAN: *Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy*. Oxford University Press, London, 1991
- [57] R.K., HARRIS ; E.D., BECKER ; S.M., CABRAL DE MENEZES ; R., GOODFELLOW ; P. GRANGER: Nuclear Spin Properties and Conventions for Chemical Shifts (IUPAC Recommendations 2001). In: *Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance* 9 (2002), S. 6 ff
- [58] E. L., HAHN: Spin Echoes. In: *Physical Review* 80 (4) (1950), S. 580–594
- [59] M., HESSE ; H., MEIER ; B., ZEEH: *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*. 4. Auflage. Thieme Verlag, 1996
- [60] J. B., LAMBERT ; S., GRONERT ; H. F., SHURVELL ; D. A., LIGHTNER: *Spektroskopie - Strukturaufklärung in der Organischen Chemie*, 2. Auflage. Pearson Deutschland, München, 2012
- [61] R. K., HARRIS ; E. D., BECKER ; S. M., CABRAL DE MENEZES ; R., GOODFELLOW ; P., GRANGER: NMR Nomenclature. Nuclear Spin Properties and Conventions for Chemical Shifts. In: *Pure and Applied Chemistry* 73 (2001), S. 17951818
- [62] C., MAYER: *Kernmagnetische Resonanz an nanopartikulären Systemen*. 1. Auflage. Deutscher Wissenschafts-Verlag (DWV), Würzburg und Boston, 2001

- [63] WILLIAM S., PRICE: Pulsed-Field Gradient Nuclear Magnetic Resonance as a Tool for Studying Translational Diffusion: Part II. Experimental Aspects. In: *Concepts in Magnetic Resonance* 10(4) (1998), S. 197–237
- [64] WILLIAM S., PRICE: Pulsed-Field Gradient Nuclear Magnetic Resonance as a Tool for Studying Translational Diffusion: Part I. Basic Theorie. In: *Concepts in Magnetic Resonance* 9(5) (1997), S. 299–336
- [65] C. S., JOHNSON: Diffusion ordered nuclear magnetic resonance spectroscopy: principles and applications. In: *Prog. Nucl. Mag. Res. Sp.* 34 (3-4) (1999), S. 203–256
- [66] A., ABRAGAM: *The Principles of Nuclear Magnetism*. Oxford University Press, London, 1961
- [67] J., KÄRGER ; H., PFEIFER ; W., HEINK: Principles and applications of self-diffusion measurements by nuclear magnetic resonance. In: WAUGH, John S. (Hrsg.): *Advances in Magnetic Resonance* Bd. 12. Academic Press, Inc., 1988. – ISSN 0–12–025512–x, S. 1–89
- [68] C. J., JOHNSON: *Encyclopedia of nuclear magnetic resonance*. 3. John Wiley & Sons, Inc New York, 1996
- [69] L., GRIFFITHS ; R., HORTON ; I., PARKER ; R. C., ROWE: NMR pulsed field gradient characterization of the behavior of water in gels and emulsions containing cetostearyl alcohol and cetrinide. In: *J. Colloid Interface Sci.* 54(1) (1992), S. 238–249
- [70] O., SÖDERMANN: Pulsed field gradient NMR studies of emulsions: droplet sizes and concentrated emulsions. In: *Progr. Colloid Polymer Sci.* 106 (1997), S. 34–41
- [71] P. T., CALLAGHAN ; K. W., JOLLEY: Diffusion of fat and water in cheese as studied by pulsed field gradient nuclear magnetic resonance. In: *J. Colloid Interface Sci.* 93(2) (1983), S. 521–529
- [72] K. J., PACKER ; C., REES: Pulsed NMR studies of restricted diffusion. I. Droplet size distributions in emulsions. In: *J. Colloid Interface Sci.* 40(2) (1972), S. 206–218
- [73] I., LÖNNQUIST ; A., KAHN ; O., SÖDERMANN: Characterization of emulsions by NMR methods. In: *J. Colloid Interface Sci.* 144 (2) (1991), S. 401–411
- [74] X., LI ; C., COX ; R. W., FLUMERFELT: Determination of emulsion size distribution by NMR restricted diffusion measurement. In: *AIChE Journal* 38(10) (1992), S. 1671–1674

- [75] A., LESON ; S., HAUSCHILD ; A., RANK ; A., NEUB ; R., SCHUBERT ; S., FÖRSTER ; C., MAYER: Molecular exchange through membranes of poly(2-vinylpyridine-block-ethylene oxide) vesicles. In: *Small* 3 (6) (2007), S. 1074–1083
- [76] A., BAUER ; S., HAUSCHILD ; M., STOLZENBURG ; S., FÖRSTER ; C. MAYER: Molecular exchange through membranes of poly(2-vinylpyridine-block-ethylene oxide) vesicles. In: *Chemical Physics Letters* 419 (2006), S. 430–433
- [77] C., MAYER ; A., BAUER: Molecular exchange through capsule membranes observed by pulsed field gradient NMR. In: *Progress in Colloid and Polymer Science* 133 (2006), S. 22–29
- [78] C. H., NEUMANN: Spin echo of spins diffusing in a bounded medium. In: *J. Chem. Phys.* 60 (1974), S. 4508–4511
- [79] E. O., STEJSKAL: Use of Spin Echoes in a Pulsed Magnetic-Field Gradient to Study Anisotropic, Restricted Diffusion and Flow. In: *The Journal of Chemical Physics* 43 (1965), Nr. 10, S. 3597–3603
- [80] J. E., TANNER: Use of the Stimulated Echo in NMR Diffusion Studies. In: *The Journal of Chemical Physics* 52 (1970), Nr. 5, S. 2523–2526
- [81] J. E., TANNER ; E. O., STEJSKAL: Restricted Self-Diffusion of Protons in Colloidal Systems by the Pulsed-Gradient, Spin-Echo Method. In: *The Journal of Chemical Physics* 49 (1968), Nr. 4, S. 1768–1777
- [82] T. -Q., LI ; M., HÄGGKVIST ; L., ÖDBERG: Porous Structure of Cellulose Fibers Studied by Q-Space NMR Imaging. In: *Langmuir* 13(13) (1997), S. 3570–3574
- [83] P. T., CALLAGHAN ; A., COY ; T.P.J., HALPIN ; D., MAC GOWAN ; K.J., PACKER ; P.O., ZELAYA: Diffusion in porous systems and the influence of pore morphology in pulsed gradient spin echo nuclear magnetic resonance studies. In: *The Journal of Chemical Physics* 97 (1992), S. 651–662
- [84] B., BALINOV ; B., JÖNSSON ; P., LINSE ; O., SÖDERMANN: The NMR Self-Diffusion Method Applied to Restricted Diffusion. Simulation of Echo Attenuation from Molecules in Spheres and between Planes. In: *J. Magn. Res., A* 104 (1993), S. 17–25
- [85] A., DUH ; A., MOHORIC ; J., STEPISNIK: Computer Simulation of the Spin-Echo Spatial Distribution in the Case of Restricted Self-Diffusion. In: *J. Magn. Res.* 148 (2) (2001), S. 257–266

- [86] D. E., WOESSNER ; R. K., Harris (Hrsg.): *Relaxation Effects of Chemical Exchange*. John Wiley & Sons, Ltd, UK, 2007
- [87] G., LAGALY ; O., SCHULZ ; R., ZIMEHL: *Dispersionen und Emulsionen*. Steinhoff, Darmstadt, 1997
- [88] D. H., EVERETT: *Grundzüge der Kolloidwissenschaft*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH, 1992
- [89] H.-D., DÖRFLER: *Grenzflächen und kolloid-disperse Systeme - Physik und Chemie* -. Springer Verlag, 2002
- [90] P. A. WINSOR: Hydrotropy, solubilisation and related emulsification processes. In: *Trans. Faraday Soc.* 44 (1948), S. 376–398
- [91] L., WOLF ; H., HOFFMANN ; T., TESHIGAWARA ; T., OKAMOTO ; Y. TALMON: Microemulsions with a HIPME (High Internal Phase Microemulsion) Structure. In: *Journal of Physical Chemistry B* 116(7) (2012), S. 2131–2137
- [92] L., WOLF ; H., HOFFMANN ; J., LINDERS ; C. MAYER: PFG-NMR self-diffusion measurements in the single phase channels of a microemulsion system with an anionic-nonionic surfactant mixture. In: *Soft Matter* 8 (25) (2012), S. 6731–6739
- [93] MALVERN INSTRUMENTS LTD: Zeta Potential -An Introduction in 30 Minutes. In: *Zetasizer Nano series technical note* (2012)
- [94] H. SCHUBERT: *Emulgiertechnik: Grundlagen, Verfahren und Anwendung*. Behr, Hamburg, 2005
- [95] B. P., BINKS: *Modern aspects of emulsion science*. Royal Society of Chemistry, Information Services, Cambridge, 1998
- [96] P., DEBYE ; E., HÜCKEL: The theory of electrolytes. I. Lowering of freezing point and related phenomena. In: *Physikalische Zeitschrift* 24 (1923), S. 185–206
- [97] S., LEVINE: Problems of stability in hydrophobic colloidal solutions I. On the interaction of two colloidal metallic particles. General discussion and applications. In: *Proceedings of the Royal Society of London* 170 (145) (1939), S. 165
- [98] S., LEVINE ; DUBE: Interaction between two hydrophobic colloidal particles, using the approximate Debye-Huckel theory. I. General properties. In: *Transactions of the Faraday Society* 35 (1940), S. 1125–1141

- [99] B., DERJAGUIN ; L., LANDAU: Theory of the stability of strongly charged lyophobic sols and of the adhesion of strongly charged particles in solutions of electrolytes. In: *Acta Physico Chemica URSS* 14 (1941), S. 633
- [100] E. J. W., VERWEY ; J. TH. G., OVERBEEK: *Theory of the stability of lyophobic colloids*. Elsevier, Amsterdam, 1948
- [101] W. B., RUSSEL ; D. A., SAVILLE ; W. R., SCHOWALTER: *Colloidal Dispersions*. Cambridge University Press, New York, 1948
- [102] M., ELIMELECH ; J., GREGORY ; X., JIA ; R. A., WILLIAMS: *Particle Deposition and Aggregation Measurement. Modelling and Simulation*. Boston, 1995
- [103] H.-J., BUTT ; K., GRAF ; M., KAPPL: *Physics and Chemistry of Interfaces*. Wiley-VCH, 2011
- [104] F., LONDON: The general theory of molecular forces. In: *Transactions of the Faraday Society* 33 (1937), S. 8–26
- [105] B. V., DERJAGUIN: The Theory of Adhesion of Small Particles. In: *Kolloid Zeitschrift* 69 (1934), S. 155–164
- [106] N. AL, KHOURI FALLOUH ; L., ROBLOT-TREUPEL ; H., FESSI ; J. PH., DEVISSAGUER ; F., PUISIEUX: Development of a new process for the manufacture of polyisobutylcyanoacrylate nanocapsules. In: *Int. Jour. Pharm.* 28 (1986), S. 125–132
- [107] H. G., ELIAS: *Makromoleküle*. 2. Auflage. Hüthig und Wepf Verlag, Basel Heidelberg, 1972
- [108] M., GALLARDO ; G., COUARRAZE ; B., DENIZOT ; I., TREUPEL ; P., COUVREUR ; F., PUISIEUX: Study of the mechanisms of formation of nanoparticles and nanocapsules of polyisobutyl-2-cyanoacrylate. In: *Int. Jour. Pharm.* 100 (1993), S. 55–64
- [109] F., ULLMANN ; W., FOERST ; H., BUCHHOLZ-MEISENHEIMER: *Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie*. 4. Auflage. Verlag Chemie, Weinheim, 1972
- [110] N., ALTINBAS ; C., FEHMER ; A., TERHEIDEN ; A., SHUKLA ; H., REHAGE ; C., MAYER: Alkylcyanoacrylate nanocapsules prepared from mini-emulsions: A comparison with the conventional approach. In: *Microencapsulation* 23 (5) (2006), S. 567–581

- [111] C. TANFORD: The hydrophobic effect and the organization of living matter. In: *Science* 200 (1978), S. 1012–1018
- [112] G. M., WHITESIDES ; J. P., MATHIAS ; C. T. SETO: Molecular self-assembly and nanochemistry: a chemical strategy for the synthesis of nanostructures. In: *Science* 254 (1991), S. 1312–1319
- [113] H., CUI ; Z., CHEN ; S., ZHONG ; K. L. WOOLEY ; D. J., POCHAN: Block Copolymer Assembly via Kinetic Control. In: *Science* 317 (2007), S. 647–650
- [114] D. E., DISCHER ; A., EISENBERG: Polymer Vesicles. In: *Science* 297 (2002), S. 967–973
- [115] S., FÖRSTER ; T., PLANTENBERG: From Self-Organizing Polymers to Nanohybrid and Biomaterials. In: *Angewandte Chemie, International Edition* 41 (5) (2002), S. 688–714
- [116] H., CÖLFEN: Double-Hydrophilic Block Copolymers: Synthesis and Application as Novel Surfactants and Crystal Growth Modifiers. In: *Macromolecular Rapid Communications* 22 (4) (2001), S. 219–252
- [117] Z. S., GE ; S. Y., LIU: Supramolecular Self-Assembly of Nonlinear Amphiphilic and Double Hydrophilic Block Copolymers in Aqueous Solutions. In: *Macromolecular Rapid Communications* 30 (18) (2009), S. 1523–1532
- [118] C., DE LAS HERAS ALARCON ; S., PENNADAM ; C., ALEXANDER: Stimuli responsive polymers for biomedical applications. In: *Chem. Soc. Rev.* 34 (3) (2005), S. 276–285
- [119] M., LAZZARI ; G., LIU ; S., LECOMMANDOUX: *Block Copolymers in Nanoscience*. Wiley; New York, 2006
- [120] J., RODRÍGUEZ-HERNADEZ ; F., CHECOT ; Y., GNANOU ; S., LECOMMANDOUX: Toward “smart,, nano-objects by self-assembly of block copolymers in solution. In: *Prog. Polym. Sci.* 30 (7) (2005), S. 691–724
- [121] D., SCHMALJOHANN: Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery. In: *Adv. Drug Delivery Rev.* 58 (2006), S. 1655–1670
- [122] H., CÖLFEN ; S., MANN: Higher-order organization by mesoscale self-assembly and transformation of hybrid nanostructures. In: *Angewandte Chemie, International Edition* 42 (21) (2003), S. 2350–2365

- [123] H., CÖLFEN ; L., QI: A Systematic Examination of the Morphogenesis of Calcium Carbonate in the Presence of a Double-Hydrophilic Block Copolymer. In: *Chem. Eur. Jour.* 7 (1) (2001), S. 106–116
- [124] F., KE ; X., MO ; R., YANG ; Y., WANG ; D., LANG: Association of Block Copolymer in Nonselective Solvent. In: *Macromolecules* 42 (14) (2009), S. 5339–5344
- [125] I., BERLINOVA ; P. V., ILIEV ; N. G., VLADIMIROV ; C., NOVAKOV: Polymerization and self-assembly of thermally responsive in-chain functionalized double-hydrophilic macromonomers. In: *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* 45 (20) (2007), S. 4720–4732
- [126] A.-L., KJONIKSEN ; B., NYSTRÖM ; H., TENHU: Characterisation of thermally controlled chain association in aqueous solutions of poly(N-isopropyl acrylamide)-g-poly(ethylene oxide): Dynamic light scattering. In: *Colloids and Surfaces, A: Physicochemical and Engineering Aspects* 228 (1-3) (2003), S. 75–83
- [127] A.-L., KJONIKSEN ; K., ZHU ; R., PAMIES ; B., NYSTRÖM: Temperature-induced formation and contraction of micelle-like aggregates in aqueous solutions of thermoresponsive short-chain copolymers. In: *J. Phys. Chem. B* 112 (2008), S. 3294–3303
- [128] R., MOTOKAWA ; K., MORISHITA ; S., KOIZUMI ; T., NAKAHIRA ; M., ANAKA: Thermosensitive Diblock Copolymer of Poly(N-isopropylacrylamide) and Poly(ethylene glycol) in Water: Polymer Preparation and Solution Behavior. In: *Macromolecules* 38 (2005), S. 5748–5760
- [129] A., NEDELICHEVA ; N. G., VLADIMIROV ; C. P., NOVAKOV ; I. V., BERLINOVA: Associative block copolymers comprising poly(N-isopropylacrylamide) and poly(ethylene oxide) end-functionalized with a fluorophilic or hydrophilic group. Synthesis and aqueous solution properties. In: *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 42 (22) (2004), S. 5736–5744
- [130] M. D. C., TOPP ; P. J., DIJKSTRA ; H., TALSMA ; J., FEIJEN: Thermosensitive Micelle-Forming Block Copolymers of Poly(ethylene glycol) and Poly(N-isopropylacrylamide). In: *Macromolecules* 30 (26) (1997), S. 8518–8520
- [131] J., ZHAO ; G., ZHANG ; S., PISPAS: Morphological transitions in aggregates of thermosensitive poly(ethylene oxide)-b-poly(N-isopropylacrylamide) block copolymers prepared via RAFT polymerization. In: *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* 47 (16) (2009), S. 4099–4110

- [132] X., HUANG ; F., DU ; J., CHENG ; Y., DONG ; D., LIANG ; S., LI ; S.-S., LIN ; Z., LI: Acid-Sensitive Polymeric Micelles Based on Thermoresponsive Block Copolymers with Pendent Cyclic Orthoester Groups. In: *Macromolecules* 42 (3) (2009), S. 783–790
- [133] A., TAUBERT ; E., FURRER ; W., MEIER: Water-in-water mesophases for templating inorganics. In: *Chem. Commun.* 19 (2004), S. 2170–2171
- [134] A., BLANAZS ; N. J., WARREN ; A. L., LEWIS ; S. P., ARMES ; A. J., RYAN: Self-assembly of double hydrophilic block copolymers in concentrated aqueous solution. In: *Soft Matter* 14 (2011), S. 6399–6403
- [135] O., CASSE ; A., SHKILNYY ; J., LINDERS ; C., MAYER ; D., HÄUSSINGER ; C., VALVERDE SERRANO ; A., VÖLKELE ; A.F., THÜNEMANN ; S., WIEGAND ; H., CÖLFEN ; W., MEIER ; H., SCHLAAD ; A., TAUBERT: Aggregation of non-charged double-hydrophilic block copolymers in dilute aqueous solution. In: *Macromolecules* 45 (11) (2012), S. 4772 – 4777
- [136] B. W., NINHAM ; D. F., EVANS ; G. J., WEI: The curious world of hydroxide surfactants-spontaneous vesicles and anomalous micelles. In: *J. Phys. Chem.* 87 (1983), S. 5020–5025
- [137] K. J., LARSSON: Molecular aggregation in lipid-water dispersion phases. In: *Dispersion Sci. Technol.* 10 (4,5) (1989), S. 351–362
- [138] J. M., SEDDON: Structure of the inverted hexagonal (HII) phase, and non-lamellar phase transitions of lipids. In: *Biochim. Biophys. Acta* 1031 (1990), S. 1–69
- [139] N., BODEN ; F., SIXL: Forces between phospholipid bilayers. In: *Faraday Discuss. Chem. Soc.* 81 (1986), S. 191–199
- [140] A. S., SADAGHIANI ; A., KHAN ; B., LINDMAN: Liquid crystallinity of lecithin systems. Ternary phase diagrams of lecithinwater with triton X 100 and decanol. In: *Colloid Interface Sci.* 132 (2) (1989), S. 352–362
- [141] D. M., LENEVEU ; R. P., RAND: Measurement and modification of forces between lecithin bilayers. In: *Biophys. J.* 18 (1977), S. 209–230
- [142] J. E., BRADY ; D., FENNELL EVANS ; B., KACHAR ; B. W., NINHAM: Spontaneous vesicles. In: *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984), S. 4279
- [143] H., JOUSMA ; H., SPIES ; J. G. H., JOOSTEN ; H. E., JUNGINGER ; D. J. A., CROMMELIN: Characterization of liposomes. The influence of extrusion of

- multilamellar vesicles through polycarbonate membranes on particle size, particle size distribution and number of bilayers. In: *Int. J. Pharm.* 35 (1987), S. 263–274
- [144] P. A. M. M., AARTS ; O. L. J., GIJZEMAN ; J. M. H., KREMER ; P. H. WIERSEMA: Dynamics of phospholipid aggregation in ethanol-water solutions. In: *Chem. Phys. Lipids* 19 (1977), S. 267–274
- [145] A., SONG ; K., REIZLEIN ; H., HOFFMANN: Swelling of Aqueous L_α -Phases by Matching the Refractive Index of the Bilayers with that of the Mixed Solvent. In: *Prog. Colloid Polym. Sci.* 134 (2008), S. 111–119
- [146] Y., YUN ; H., HOFFMANN ; H., RICHTER ; I., TALMON ; E., MAKARSKY: Swelling of L_α -Phases by Matching the Refractive Index of the Water-Glycerol Mixed Solvent and that of the Bilayers in the Block Copolymer System of $(EO)_{15} - (PDMS)_{15} - (EO)_{15}$. In: *J. Phys. Chem. B* 111 (2007), S. 6374–6382
- [147] K., SHINTO ; H., HOFFMANN ; K., WATANABE ; T., TESHIGAWARA: Hydrogels from diacylphosphatidylcholine. In: *Colloid Polym. Sci.* 290 (2012), S. 91–95
- [148] R., LIPOWSKY: The conformation of membranes. In: *Nature* 349 (1991), S. 475–481
- [149] S., GRÖGER ; F., RITTIG ; F., STALLMACH ; K., ALMDAL ; P., STEPANEK ; C., PAPADAKIS: A pulsed field gradient nuclear magnetic resonance study of a ternary homopolymer/diblock copolymer blend in the bicontinuous microemulsion phase. In: *J. Chem. Phys.* 349 (2002), S. 396–406
- [150] M., NYDEN ; O., SÖDERMANN: Structures and Emulsification Failure in the Microemulsion Phase in the Didodecyldimethylammonium Sulfate/Hydrocarbon/Water System. A Self-Diffusion NMR Study. In: *Langmuir* 11 (1995), S. 1537
- [151] Y., YAN ; H., HOFFMANN ; A., LESON ; C., MAYER: Molecular Exchange through the Vesicle Membranes of Siloxane Surfactant in Water/Glycerol Mixed Solvents. In: *J. Phys. Chem. B* 110 (22) (2007), S. 6161–6166
- [152] J., LINDERS ; C., MAYER ; T., SEKINE ; H., HOFFMANN: Pulsed-Field Gradient NMR Measurements on Hydrogels from Phosphocholine. In: *J. Phys. Chem. B* 2012 116 (2012), S. 11459–11465
- [153] A., LESON ; V., FILIZ ; S., FÖRSTER ; C., MAYER: Molecular exchange through vesicle membranes: determination of the activation energy. In: *Chem. Phys. Lett.* 444 (2007), S. 268–272

- [154] P. T., CALLAGHAN: Pulsed-Gradient Spin-Echo NMR for Planar, Cylindrical, and Spherical Pores under Conditions of Wall Relaxation. In: *Magn. Reson.* 113 (1995), S. 53–59
- [155] S. L., CODD ; P. T. J., CALLAGHAN: Spin Echo Analysis of Restricted Diffusion under Generalized Gradient Waveforms: Planar, Cylindrical, and Spherical Pores with Wall Relaxivity. In: *Magn. Reson.* 137 (1999), S. 358–372
- [156] D. GRÄBNER ; H., HOFFMANN ; S., FÖRSTER ; S., ROSENFELDT ; J. LINDERS ; C., MAYER ; Y., TALMON ; J., SCHMIDT: Hydrogels from phospholipid vesicles. In: *Advances in Colloid and Interface Science* 208 (2014), S. 252–263
- [157] J., KÄRGER ; H., PFEIFFER ; G. ROLAND: *PFG NMR studies of anomalous diffusion*, in: *Kärger J, Heitjans P, Haberlandt R, Diffusion of Condensed Matter*. Vieweg, Wiesbaden, 1998
- [158] E. O. STEJSKAL, J. E. TANNER: Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. In: *The Journal of Chemical Physics* 42 (1965), Nr. 1, 288–292. <http://dx.doi.org/10.1063/1.1695690>. – DOI 10.1063/1.1695690
- [159] R., KIMMICH: *NMR Tomography, Diffusometry, Relaxometry*. Springer Verlag, Berlin, 1997
- [160] U., OLSSON ; K., SHINODA ; B., LINDMAN: Change of the structure of microemulsions with the hydrophile-lipophile balance of nonionic surfactant as revealed by NMR self-diffusion studies. In: *J. Phys. Chem.* 90 (1986), S. 4083–4088
- [161] K., SHINODA ; H., SAITO: The effect of temperature on the phase equilibria and the types of dispersions of the ternary system composed of water, cyclohexane, and nonionic surfactant. In: *J. Colloid Interface Sci.* 26 (1968), S. 70–74
- [162] C., STUBENRAUCH: *Microemulsions: Background, New Concepts, Applications, Perspectives*. John Wiley & Sons, Oxford, 2009
- [163] L., MAGID ; P., BUTLER ; K., PAYNE ; R., STREY: SANS study of ternary non-ionic microemulsions. In: *J. Appl. Crystallogr.* 21 (1988), S. 832–834
- [164] B., LINDMAN ; U., OLSSON: Structure of microemulsions studied by NMR. In: *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 100 (1996), S. 344–363
- [165] R., STREY: Microemulsion microstructure and interfacial curvature. In: *Colloid Polym. Sci.* 272 (1994), S. 1005–1019

- [166] K., SHINODA ; S., FRIBERG: Microemulsions: Colloidal aspects. In: *Adv. Colloid Interface Sci.* 4 (1975), S. 281–300
- [167] S.-H., CHEN ; S.-L., CHANG ; R., STREY: Structural evolution within the one?phase region of a three?component microemulsion system: Water/n-decane/sodium-bis-ethylhexylsulfosuccinate (AOT). In: *J. Chem. Phys.* 93 (1990), S. 1907–1918
- [168] M., KOTLARCHYK ; S.-H., CHEN ; J. S., HUANG ; M. W., KIM: Structure of Dense Sodium Di-2-Ethylsulfosuccinate/D2O/Decane Microemulsions. In: *Phys. Rev. Lett.* 53 (1984), S. 941–944
- [169] K., FONTELL ; A., CEGLIE ; B., LINDMAN ; B., NINHAM: Some Observations on Phase Diagrams and Structure in Binary and Ternary Systems of Didodecyldimethylammonium Bromide. In: *Acta Chemica Scandinavica* 40a (1986), S. 247–256
- [170] W., JAHN ; R., STREY: Microstructure of microemulsions by freeze fracture electron microscopy. In: *J. Phys. Chem.* 92 (1988), S. 2294–2301
- [171] L., WOLF ; H., HOFFMANN ; K., WATANABE ; T., OKAMOTO: Microemulsions from silicone oil with an anionic/nonionic surfactant mixture. In: *Phys. Chem. Chem. Phys.* 13 (2011), S. 3248–3256
- [172] L., WOLF ; H., HOFFMANN ; Y., TALMON ; T., TESHIGAWARA ; K., WATANABE: Cryo-TEM imaging of a novel microemulsion system of silicone oil with an anionic/nonionic surfactant mixture. In: *Soft* 6 (2010), S. 5367–5374
- [173] L., WOLF ; H., HOFFMANN ; W., RICHTER ; T., TESHIGAWARA ; T. OKAMOTO: Dynamic Properties of Microemulsions in the Single-Phase Channels. In: *J. Phys. Chem.* 115 (38) (2011), S. 11081–11091
- [174] P., STILBS ; B., LINDMAN: NMR measurements on microemulsions. In: *Prog. Colloid Polym. Sci.* 69 (1984), S. 39–47
- [175] O., SÖDERMAN ; M., NYDÉN: NMR in microemulsions. NMR translational diffusion studies of a model microemulsion. In: *Colloids and Surfaces, A* 158 (1999), S. 273–280
- [176] O., SÖDERMAN ; P., STILBS ; W. S., PRICE: NMR studies of surfactants. In: *Concepts Magn. Reson. Part A* 23 (2004), S. 121–135
- [177] S., BEUERMANN: *noch nicht veröffentlichte Arbeit*, Universität Duisburg-Essen, Dissertation, 2013

- [178] M., WOHLGEMUTH: *Optimierung der Synthese von Nanokapseln und deren Größenbestimmung mittels der Durchlicht-Dunkelfeldmikroskopie*, Gerhard-Mercator-Universität GH Duisburg, Diplomarbeit, 1997
- [179] N., ALTINBAS: *Verkapselung von organischen Substraten in Polycyanoacrylat-Nanokapseln*, Universität Duisburg-Essen, Dissertation, Dissertation, 2003
- [180] I., BROEKMANN: *PFG-NMR-Untersuchungen an Monoglycerid-Gelen und Wasser-in-Öl-Emulsionen*, Universität Duisburg-Essen, Dissertation, Dissertation, 2007
- [181] A., LESON: *Untersuchungen von Wirkstoffträgersystemen mit Hilfe der Feldgradienten-NMR*, Universität Duisburg-Essen, Dissertation, Dissertation, 2007
- [182] M., KUMMER: *Wassergefüllte Nanokapseln in wässriger Phase*, Universität Duisburg-Essen, Diplomarbeit, 2009
- [183] S., KOENEN: *Synthese und Charakterisierung von wassergefüllten PACA-Nanokapseln*, Universität Duisburg-Essen, Bachelorarbeit, 2010
- [184] C., GROSS-HEITFELD: *Herstellung von Polyalkylcyanoacrylat-Nanokapseln mit chemisch vernetzter Polymerhülle*, Universität Duisburg-Essen, Masterarbeit, 2010
- [185] C., GROSS-HEITFELD ; J., LINDERS ; R., APPEL ; F., SELBACH ; C., MAYER: Polyalkylcyanoacrylate Nanocapsules: Variation of Membrane Permeability by Chemical Cross-Linking. In: *Journal of Physical Chemistry B* 118 (18) (2014), S. 4932–4939
- [186] R., APPEL: *Modifikation der Polymerhülle von Nanokapseln zur Einstellung der Permeationseigenschaften*, Universität Duisburg-Essen, Masterarbeit, 2012
- [187] F., SELBACH: *Funktionalisierung von Polycyanoacrylat-Nanokapseln*, Universität Duisburg-Essen, Masterarbeit, 2012
- [188] L., LANGOLF: *Permeation von Polyethylenglycolen durch chemisch vernetzte Polyalkylcyanoacrylat-Nanokapsel*, Universität Duisburg-Essen, Bachelorarbeit, 2013
- [189] A., RUMPLECKER ; S., FÖRSTER ; M., ZÄHRES ; C., MAYER: Permeability of vesicle membranes: a field gradient NMR study. In: *J. Chem. Phys.* 120 (18) (2004), S. 8740–8747

- [190] F., CHOUINARD ; S., BUCZKOWSKI ; V., LEANAERTS: Poly(alkylcyanoacrylate) nanocapsules: physicochemical characterization and mechanism of formation. In: *Pharm. Res.* 11(6) (1994), S. 869–874
- [191] N., BLOEMBERGEN ; R. V. POUND: Radiation Dumping in Magnetic Resonance Experiments. In: *Physical Review* 95(1) (1954), S. 8–12
- [192] W., SCHÄRTL ; H., SILLESCU: Dynamics of Colloidal Hard Spheres in Thin Aqueous Suspension Layers - Particle Tracking by Digital Image Processing and Brownian Dynamics Computer Simulations. In: *J. Colloid Interface Sci.* 155 () (1993), S. 313–318
- [193] P., JOKELA ; P.D.I., FLETCHER ; R., AVEYARD ; J.-R., LU: The use of computerized microscopic image analysis to determine emulsion droplet size distributions. In: *J. Colloid Interface Sci.* 134 (2) (1998), S. 417–426
- [194] J. C., CROCKER ; D. G., GRIER: Methods of Digital Video Microscopy for Colloidal Studies. In: *J. Colloid Interface Sci.* 179 (2) (1995), S. 381–385
- [195] T., SUGIMOTO ; T., TAKAHASHI ; H., ITOH ; S., SATO ; A., MURAMATSU: Direct Measurement of Interparticle Forces by the Optical Trapping Technique. In: *Langmuir* 13 (21) (1997), S. 5528–5530
- [196] S., BEUERMANN: *Präparation von elektrisch geladenen Polyalkylcyanacrylat-Nanokapseln zur elektrophoretischen Abscheidung an Oberflächen*, Universität Duisburg-Essen, Diplomarbeit, 2006
- [197] J., LINDERS: *Charakterisierung von Partikeldispersionen mit Methoden der Lichtmikroskopie*, Universität Duisburg-Essen, Diplomarbeit, 2007
- [198] C., FINDER: *Optische Beobachtung von oberflächeoberflächen und frei beweglichen Nanopartikeln*, Universität Duisburg-Essen, Dissertation, Dissertation, 2004
- [199] J., TYNDALL: Six Lectures on Light. In: *Longmans, Green and Co., London* (1872)
- [200] T., SVEDBERG: Neuere Untersuchungen über die Brownsche Bewegung. In: *Jahrbuch der Radioaktivität und Elektronik* 10 (1930), S. 467–515
- [201] T., SVEDBERG: Über die Eigenbewegung der Teilchen in kolloidalen Lösungen. In: *Zeitschrift für Elektrochemie* 12(47) (1906), S. 853–868
- [202] L., KIND ; A., SHKILNYY ; H., SCHLAAD ; W., MEIER ; A., TAUBERT: Poly(ethylene oxide)–poly(ethylene imine) block copolymers as templates and catalysts for the in situ formation of monodisperse silica nanospheres. In: *Colloid Polym. Sci.* 288 (2010), S. 1645–1650

- [203] R., STOENESCU ; W., MEIER: Asymmetric Membranes from Amphiphilic ABC Triblock Copolymers. In: *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 417 (2004), S. 185–191

Kapitel 6

Anhang

6.1 Spektren und Auswertung von NMR Experimenten

In diesem Abschnitt sind die Spektren der einzelnen untersuchten Systeme aufgeführt.

6.1.1 Lösungsverhalten von doppelt-hydrophilen Blockcopolymeren

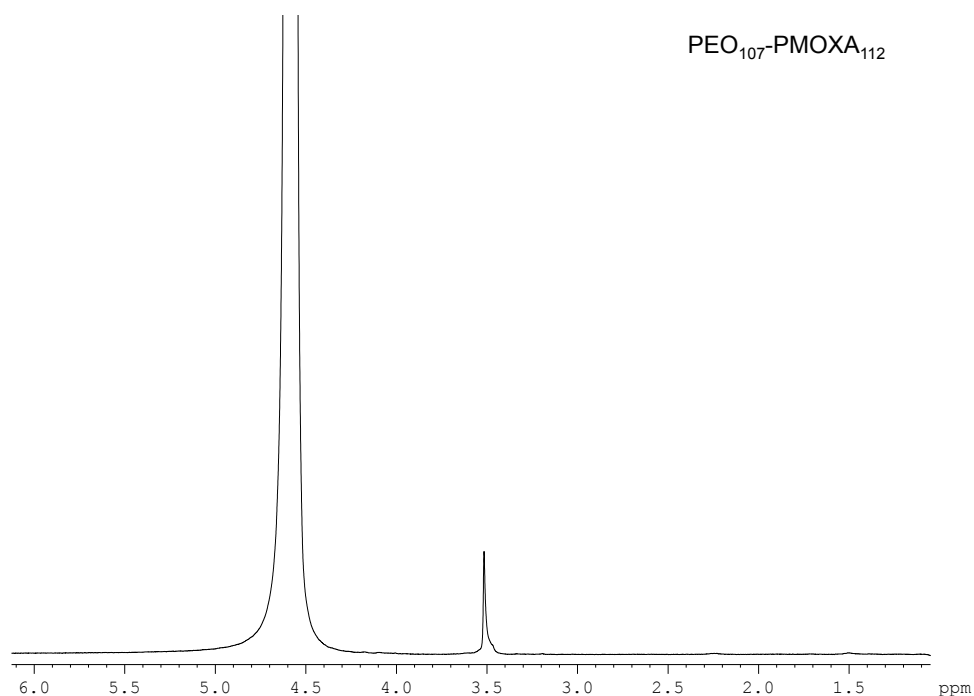


Abbildung 6.1: ^1H -Spektrum einer PEO-PMOXA Probe

6.1.2 Selbstdiffusion in Phasenkanälen eines Mikroemulsions-Systems

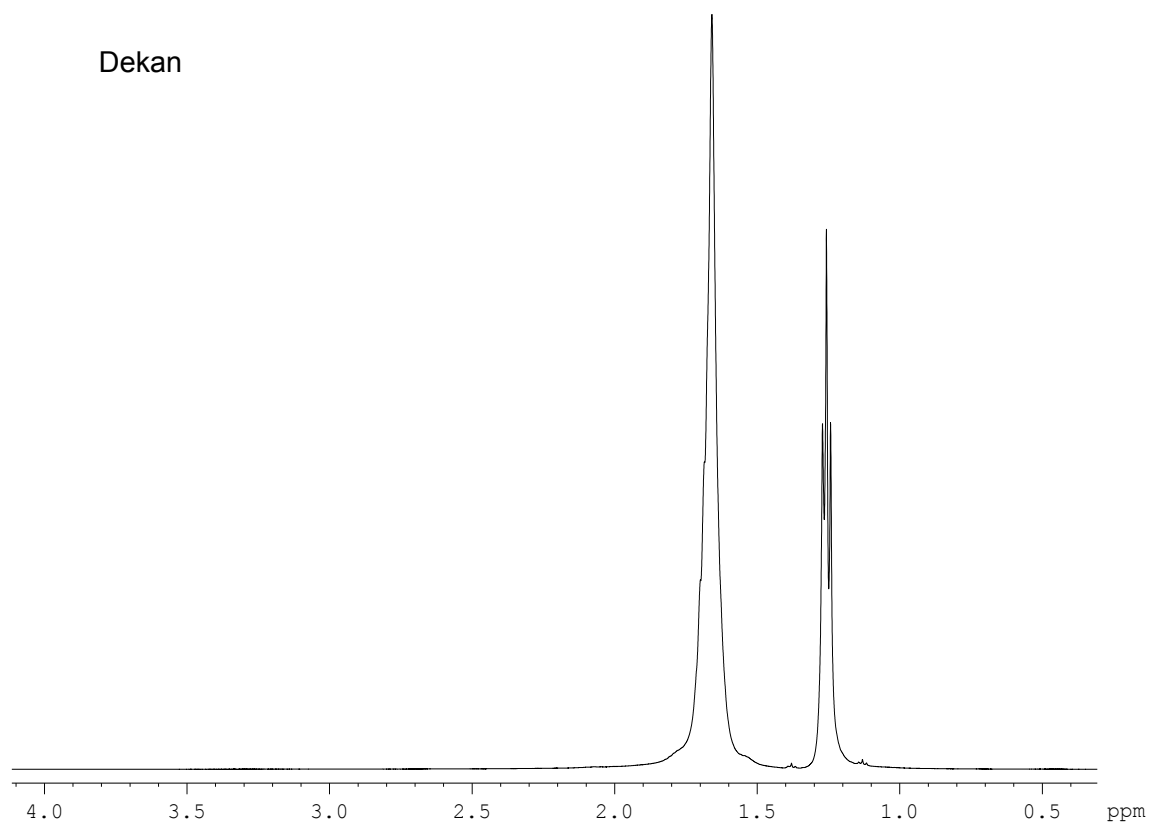


Abbildung 6.2: ^1H -Spektrum Dekan

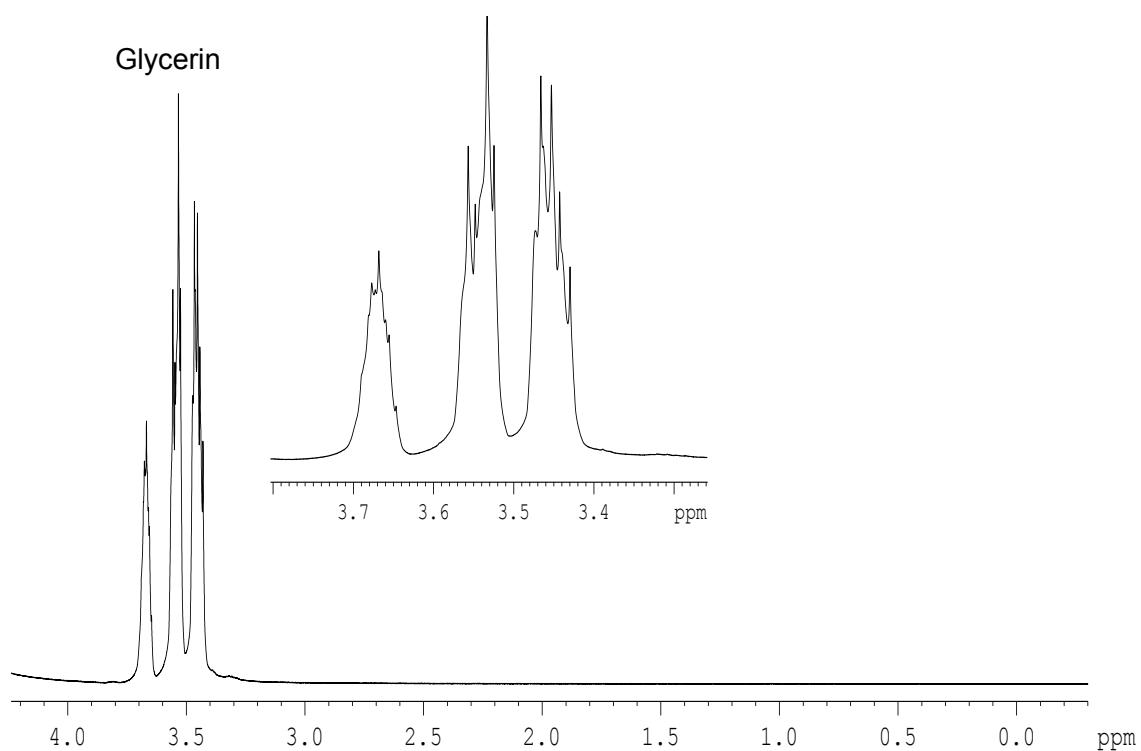


Abbildung 6.3: ^1H -Spektrum Glycerin

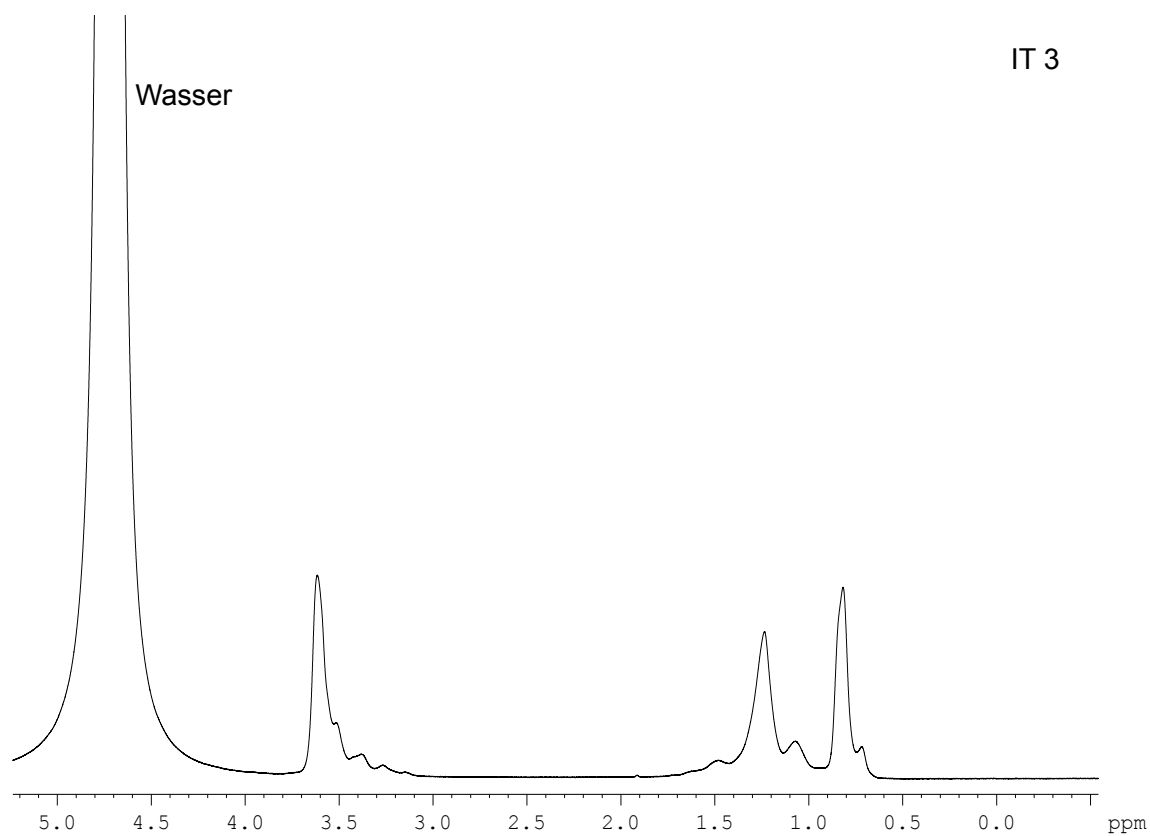


Abbildung 6.4: ^1H -Spektrum IT 3

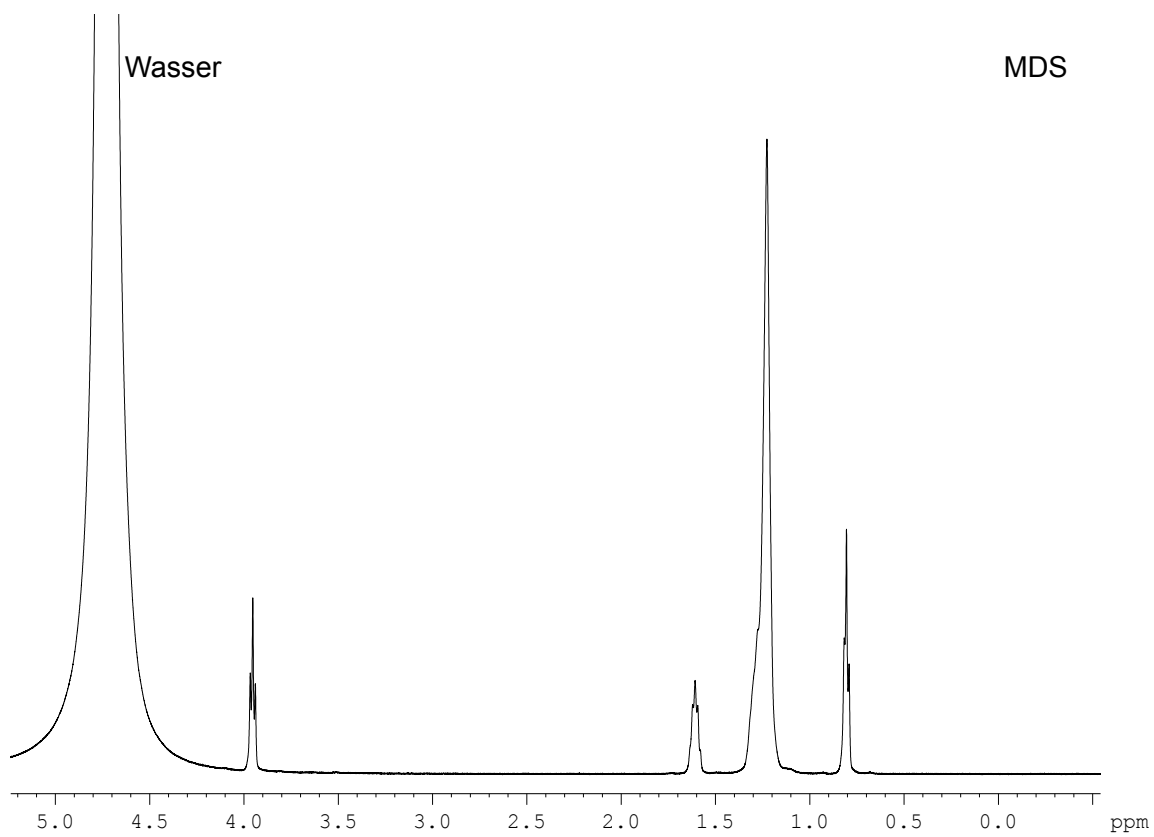


Abbildung 6.5: ^1H -Spektrum MDS

6.2 Synthesen

Die hier aufgelisteten Synthesen wurden in den angegebenen Arbeitskreisen durchgeführt und sind daher nicht im Experimentellen Teil der Arbeit aufgeführt.

6.2.1 Synthese Arbeitskreis Taubert (Golm)

PMOXA ($M_n = 10,5$ kg/mol, 118 Monomereinheiten) wurde durch Ringöffnungspolymerisation von 2-Methyl-2-oxazolin (MOXA) synthetisiert. Die PEO-PMOXA Blockcopolymer Proben wurden hergestellt, wie unter^[133,202,203] berichtet: PEO monomethylether wurde tosyliert, zu PEO-OTos, in trockenem Toluol unter Argon in Gegenwart von einem Überschuss an Trimethylamin. Das Ammoniumchlorid wurde abfiltriert und das Polymer wurde in Petrolether gefällt. Das Rohprodukt wurde zweimal in Chloroform gelöst und in Diethylether ausgefällt und schließlich aus Benzol gefriergetrocknet. Das PEO-OTos wurde dann verwendet, um die Ringöffnungspolymerisation der MOXA in Acetonitril zu initiieren. Die Polymerisation wurde bei Rückflusstemperatur (80° C) für 20 h durchgeführt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Acetonitril mittels Rotationsverdampfer entfernt. Die Polymere wurden zweimal in Chloroform gelöst und in Petrolether ausgefällt und im Anschluss aus Benzol gefriergetrocknet.

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3 300 MHz, ppm): 1,98 – 2,22 (CH_3CON), 3,48 (NCH_2CH_2), 3,64 (OCH_2CH_2).

IR (KBr, cm^{-1}): 3441 (m, H_2O), 2885 (m, CH), 1637 (s, CNR), 1426 (m, CH), 1359 (w, CH), 1243 (w, CN), 1148 (w, CO), 1104 (s, CC).

Elementaranalyse: $\text{PEO}_{107} - \text{PMOXA}_{64}$, C 53,88%, N 3,73%, H 10,53%; $\text{PEO}_{107} - \text{PMOXA}_{112}$, C 53,62%, N 10,31%, H 10,43%.

6.2.2 Synthese Arbeitskreis Hoffmann (Bayreuth)

Zur Herstellung von $Mg(DS)_2$ wurden 400 mM SDS-Lösung mit 200 mM $MgCl_2$ -Lösung unter Rühren vermischt. Das zweiwertige Gegenion Mg_2^+ bindet stärker zum Dodecylsulfat als das Natriumion, was zu einer Fällung des $Mg(DS)_2$ in Lösung unterhalb seiner Kraft-Temperatur um 25° C führt. Die Lösung wurde über 25° C erhitzt, um eine klare Lösung zu erhalten, und dann auf 20° C abgekühlt. Nach Fällung über Nacht wurde $Mg(DS)_2$ filtriert und mehrmals mit deionisiertem Wasser gewaschen, um überschüssiges Salz zu entfernen. Die Reinheit des Tensids konnte durch die Messung der Leitfähigkeit der Strömung durch das gefilterte $Mg(DS)_2$ überprüft werden. Das gewaschene $Mg(DS)_2$ wurde mit der Gefriertrocknungs Apparatur *Alpha 1-4* der Christus Company (Osterode, Deutschland) gefriergetrocknet und ohne weitere Reinigung verwendet.

6.2.3 Synthese von 1,10-Decandiol-bis-2-cyanoacrylat

Im Arbeitskreis Prof. Mayer wurde die Synthese des C_{10} -Vernetzers (6.6) von Christoph Groß-Heitfeld entwickelt und etabliert^[185]. Der in dieser Arbeit verwendete Vernetzer wurde im Rahmen der Masterarbeit von R. Appel^[186] und der Bachelorarbeit von L. Langolf^[188] synthetisiert und in den Kapselsynthesen eingesetzt.

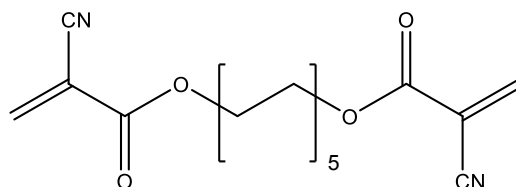


Abbildung 6.6: Strukturformel 1,10-Decandiol-bis-2-cyanoacrylat

4.8 g *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (PTSA) werden in 50 mL Toluol dispergiert. In einer azeotropen Destillation wird das enthaltene Kristallwasser entfernt. Das erhaltene wasserfreie Gemisch wird in eine mit Stickstoff gespülte und mehrmals evakuierte Destillationsapparatur gegeben. Unter Rühren werden 2.44 g (14 mmol) 1,10-Decandiol im vorgeheizten PTSA-Toluol-Gemisch gelöst. Es werden anschließend 40 mg Aluminiumphosphat als Katalysator in das Gemisch gegeben. Zu dem nun auf etwa 110° C erhitztem Gemisch werden 4.67 g (42 mmol) MCA gegeben. Anschließend wird das Gemisch auf 130° C erhitzt und das Lösungsmittel zusammen mit dem Nebenprodukt Methanol abdestilliert. Diese Reaktivdestillation wird 3 – 3.5 h durchgeführt. Während der Reaktion regelmäßig Lösungsmittel nachgefüllt, sodass der Reaktionskolben immer etwa zur Hälfte gefüllt ist. Zum Ende der Destillation wird das Reaktionsvolumen auf etwa 10 – 20 mL eingengt. Zu dem gelben, öligem Rückstand werden 20 mL *n*-Octan : *n*-Hexan (1 : 1) gegeben. Die Mischung wird erhitzt und die überstehende klare Lösung wird heiß vom öligen Rückstand abdekantiert. Dieser Vorgang muss gegebenenfalls wiederholt werden. Die erhaltene Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und nach 12 h bei ca. 4° C wird das kristalline Rohprodukt erhalten. Dieses wird in *n*-Octan umkristallisiert und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Es wurden 630 mg (1.8 mmol) eines weißen kristallinen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.37 (m, 12H, CH₂), 1.73 (q, 4H, CH₂), 4.28 (t, 4H, CH₂), 6.63 (s, 2H, H₂C=C(CN)), 7.07 (s, 2H, H₂C=C(CN)).

Ausbeute: 12 %

6.3 Verwendete Geräte und Chemikalien

6.3.1 Verwendete Geräte

Gerät	Bezeichnung	Hersteller
400 MHz NMR Spektrometer mit diff30 Probenkopf	Avanve 400	Bruker
500 MHz NMR Spektrometer mit diff30 Probenkopf	DRX 500	Bruker
Dunkelfeldmikroskop	Orthoplan	Leitz
CCD-Kamera	FireWire-Cam-011H	Phytec
Ultraschallgerät	Sonifier W-450 D	Branson
Zentrifuge	Universal 2S	Hettich
Vortexer	Vortex Genie 2	Scientific Industries
Rotor/Stator-System	RW 16basic	IKA Labortechnik
Peristaltische Pumpe	U8 R	Alitea

6.3.2 Verwendete Chemikalien

Chemikalie	CAS-Nr.	Hersteller
Methyl-2-cyanoacrylat (Locitite 493)	137-05-3	Henkel
<i>n</i> -Butyl-2-cyanoacrylat (Vetbond)	6606-65-1	3M
2-Octyl-2-cyanoacrylat (Dermabond)	133978-15-1	Ethicon
Polyoxyethylensorbitanmonooleat (Tween 80)	9005-65-6	Sigma-Aldrich
Sorbitanmonooleat (Span 80)	1338-43-8	Sigma-Aldrich
Toluol	108-88-3	Acros Organics
Ethanol	64-17-5	VWR
Aceton	67-64-1	AppliChem
D(+)-Glucose	59-23-4	Riedel-deHaën
Glycerin	56-81-5	Carl Roth
Metyletylketon (MEK)	78-93-3	Alfa Aesar
2-Propanol	67-63-0	Alfa Aesar
2-Butanol	78-92-2	Alfa Aesar
<i>n</i> -Hexan	110-54-3	VWR
<i>n</i> -Heptan	142-82-5	VWR
<i>n</i> -Octan	111-65-9	Alfa Aesar
Dichlormethan (DCM)	75-09-2	Fisher Chemical
Tetrahydrofuran (THF)	109-99-9	Acros Organics
<i>o</i> -Xylol	95-47-6	Alfa Aesar
Deuterochloroform	865-49-6	Aldrich Chemistry
Deuteriumoxid	7789-20-0	Aldrich Chemistry
Dimethylsulfoxid- <i>d</i> ⁶	2206-27-1	Aldrich Chemistry
Methanol- <i>d</i> ⁴	811-98-3	Aldrich Chemistry

6.4 Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Definition
CMC	critical micell concentration
DMSO	Dimethylsulfoxid
FID	free induction decay
FT	Fourier-Transformation
HIPE	High Internal Phase Emulsion
HIPME	High Internal Phase Microemulsion
HLB	hydrophilic-lipophilic-balance
MCA	Methyl-2-cyanoacrylat
<i>n</i> -BCA	<i>n</i> -Butyl-2-cyanoacrylat
2-OCA	2-Octyl-2-cyanoacrylat
PBCA	Poly- <i>n</i> -butyl-2-cyanoacrylat
POCA	Poly-2-octyl-2-cyanoacrylat
NMR	nuclear magnetic resonance
NS	number of scans
PFG-NMR	pulsed field gradient nuclear magnetic resonance
RF	Radiodfrequenz
STE	stimulated-echo
THF	Tetrahydrofuran

6.5 Formelsymbole und Konstanten

Formelsymbole	Definition und Konstanten
A	Fläche
J	Diffusionsstromdichte
$D_{Transport}$	Diffusionskoeffizient für den Transport
D_{eff}	effektiver Diffusionskoeffizient
D_a	Diffusionskoeffizient für die freie Diffusion
D_b	Diffusionskoeffizient für die gehinderte Diffusion
$F_{Teilchen}$	Kraft eines bewegten Teilchens
τ_b	mittlere Verweildauer der eingekapselten Sondenmoleküle
p_b	Verkapselungseffizienz (relative Menge eingekapselter Moleküle)
c	Konzentration am Ort x
μ	chemisches Potential
F	thermodynamische Kraft
p	Druck
R	allgemeine Gaskonstante ($R = 8,31441 JK^{-1}mol^{-1}$)
R_H	hydrodynamischer Teilchenradius
T	Temperatur
r	Radius
N_A	Avogadro-Konstante $N_A = 6,022 \cdot 10^{23} mol^{-1}$
k_B	Boltzmann-Konstante $k_B = 1,3806 \cdot 10^{-23} JK^{-1}$
η	Viskosität
π	Kreiszahl $\pi = 3,14159$
γ	gyromagnetisches Verhältnis
I	Kernspin oder Intensität des Echsignals
I_0	Intensität des Grundsignals
\vec{P}	Eigendrehimpuls
$\vec{\mu}$	magnetisches Moment
τ	Zeitdauer

Formelsymbole	Definition und Konstanten
θ	Impulswinkel
Θ	Drehwinkel
\hbar	Plancksches Wirkungsquantum $\hbar = \frac{h}{2 \cdot \pi i} = 6,6626 \cdot 10^{-34} Js$
m	magnetische Quantenzahl
B_0	magnetische Flussdichte
B_1	anregendes Magnetfeld
ν_L	Larmor-Frequenz
ν_l	Frequenz der eingestrahnten Welle
N	Anzahl der Teilchen
E	Energie
ν	Frequenz
M_{hyd}	Molmasse des hydrophilen Anteils der Verbindung
M_{lip}	Molmasse des lipophilen Anteils der Verbindung
m	Anzahl hydrophiler Gruppen im Molekül
n	Anzahl lipophiler Gruppen im Molekül
ω	Kreisfrequenz
M_0	makroskopische Magnetisierung
\Re	Widerstandsfaktor
φ^i	Phasenwinkel des Kernspins i
Ψ	Echointensität
S	Verschiebung
$\overline{S^2}$	Mittelwert der Quadrate mehrerer Einzelverschiebungen
T_1	Spin-Gitter-Relaxationszeit
T_2^*	Spin-Spin-Relaxationszeit
G	Gradientenfeldstärke
Δ	Diffusionszeit
δ	Gradientendauer
t	Zeitpunkt
P	Anzahl der Spins
P_{eff}	Effektive Permeabilität
δ_{Ch}	chemische Verschiebung

Abbildungsverzeichnis

2.1	Schematische Darstellung der mikroskopischen Situation bei der Messung von Transport- bzw. Selbstdiffusion	12
2.2	Schematische Darstellung der Brownschen Molekularbewegung	14
2.3	Diffusionsverhalten von Teilchen in Abhängigkeit von der Zeit t	15
2.4	Permutation für eine Bewegung mit n Schritten	17
2.5	Schematische Darstellung des „random walk“	19
2.6	Modell der linearen Verschiebung nach Einstein	20
2.7	Darstellung der resultierenden Kraft $F_{Teilchen}$	22
2.8	Vergleich zwischen freier Diffusion und gehinderter Diffusion bei verschiedenen Diffusionszeiten	23
2.9	Modellpropagator der Teilchenbewegung mit zwei reflektierenden Wänden .	24
2.10	Richtungsquantelung des Drehimpulses \vec{P} im Magnetfeld	28
2.11	Doppelpreziessionskegel für Kerne mit Kernspin $I=1/2$	29
2.12	Zeeman-Aufspaltung von Kernen im Magnetfeld	30
2.13	Wirkung des B_1 -Magnetfeldes	31
2.14	Schematische Darstellung der T_1 -Relaxation	33
2.15	Funktionsweise des rotierenden Koordinatensystems	34
2.16	Darstellung eines FID und dessen fouriertransformierten Frequenzspektrums	36
2.17	Schematische Darstellung der eingestrahlten RF-Pulse	39
2.18	Schematische Darstellung der Wirkung des Feldgradienten auf die Phase der Kernspins	40
2.19	Schematische Darstellung der Pulsfolge eines PFG-STE-Experimentes	41
2.20	Darstellung der Wirkung des zweiten 90° RF-Pulses Kernspins	42
2.21	Beschreibung von Diffusion im PFG-Experiment	43
2.22	Q-Space Imaging	49
2.23	Schematische Darstellung des PFG Experiments	50
2.24	Auswertung des PGF-NMR-Experiments im Stejskal-Tanner-Plot	51
2.25	Darstellung eines Stejskal-Tanner-Plots	51
2.26	Auswirkung von verschiedenen Δ Werten auf den Stejskal-Tanner-Plot . . .	52

2.27	Darstellung des Ergebnis eines PFG-NMR Experiments	54
2.28	Ergebnis eines zeitaufgelösten PFG-NMR Experiments	55
2.29	Schematische Darstellung einer Emulsion	57
2.30	Konzentrationsabhängige Beschaffenheit von Mikroemulsionen	59
2.31	Temperatur- und konzentrationsabhängige Beschaffenheit von Mikroemulsionen	60
2.32	Schematische Darstellung der Stabilisierung von Dispersionen	61
2.33	Schematische Darstellung der Destabilisierung von Dispersionen und Emul- sionen	62
2.34	Schematische Darstellung der Interaktions-Potentiale zweier gleich geladener Kugeln	64
2.35	Strukturformel Span 80	67
2.36	Schematische Darstellung der vier wichtigsten Synthesemethoden für Nano- partikel	68
2.37	Schematischer Ablauf der Bildungstheorie nach Al Khouri Fallouh	69
2.38	Schematischer Ablauf Bildungstheorie nach Gallardo	70
2.39	Kapselbildung über den Ouzo-Effekt	71
2.40	Schematische Darstellung eines Phasendiagramms zur Bildung von <i>O/W</i> - Emulsionen und <i>W/O</i> -Emulsionen	72
2.41	Phasendiagramm des Ouzo-Effekts	72
3.1	Schematische Darstellungen von lyotropischen Mesophasen	76
3.2	Schematische Darstellung der Random-Coil-Konformation	76
3.3	Zerfall der Signale bei Erhöhung der Gradientenstärke G einer PEO_{107} - $PMOX A_{112}$ - Probe	79
3.4	PFG-NMR Auswertung des Glucose- und Polymersignals	80
3.5	Experimente zur Wasseraufnahme von PEO und POMXA	82
3.6	PFG-NMR-Echozerfallskurven für Wasser und 1,3-Butylenglykol	87
3.7	Verkapselungseffizienz in Abhängigkeit zur Zusammensetzung	88
3.8	Echozerfallskurven unter Variation der Diffusionszeit	89
3.9	Echozerfallskurven unter Variation der Diffusionszeit	90
3.10	Beispielhafte Berechnung mittels Least-Square-Fit-Verfahren	94
3.11	Echozerfallskurven unter Variation der Diffusionszeit bei verschiedenen Tem- peraturen	95
3.12	Ergebnisse der Relaxationexperimente	96
3.13	Echozerfallskurven der Proben mit 20%, 60% und 100% 1,3-Butylenglykol bei verschieden Temperaturen	97
3.14	Echozerfallskurven der Proben mit 0%, 60% und 100% 1,3-Butylenglykol bei verschieden Temperaturen	98

3.15	Echozerfallskurven der Proben mit 40% und 60% 1,3-Butylenglykol bei verschiedenen Zusammensetzungen	99
3.16	Echozerfallskurven der Proben mit 80% und 100% 1,3-Butylenglykol bei verschiedenen Zusammensetzungen	100
3.17	Echozerfallskurven Proben A1 – A3 von 1,2 Propylenglykol bei 302 K	103
3.18	Echozerfallskurven Proben A1 – A3 von 1,2-Propylenglykol bei 328 K	104
3.19	Echozerfallskurven von 1,2-Propylenglykol der Probe B2 bei 302 K	106
3.20	Echozerfallskurven von 1,2-Propylenglykol der Probe B2 bei 328 K	107
3.21	Diffusionskonstanten vs. Diffusionszeit der Probe B2	108
3.22	Echozerfallskurven Proben C1 – C3 von 1,2 Propylenglykol bei 302 K	109
3.23	Echozerfallskurven Proben C1 – C3 von 1,2 Propylenglykol bei 328 K	110
3.24	Direkte und unter Polarisierung durchgeführte Aufnahmen der untersuchten Proben	111
3.25	Cryo-TEM Aufnahme einer Mischung	112
3.26	Schematische Darstellungen einer L_α und einer W/O -HIPME Struktur . . .	116
3.27	Ergebnisse der Messung der Diffusionskonstanten	117
3.28	Protonenspektrum des oberen Phasenkanals einer Mikroemulsion	118
3.29	Stejskal-Tanner Plots des oberen Phasenkanals	120
3.30	Protonenspektrum des unteren Phasenkanals	123
3.31	Überblick über die Selbstdiffusionskonstanten von Wasser und Dekan	124
3.32	Stejskal-Tanner-Plots von Dekan und Wasser	125
3.33	Phasendiagramm der untersuchten Mikroemulsion	126
3.34	Zerfall der Signale bei Erhöhung der Gradientenstärke G	130
3.35	Austausch von Wasser in Nanokapseldisperionen	131
3.36	Permeation von Tracer-Molekülen in PBCA-Nanokapseln	132
3.37	Zerfallskurven von PEG-Molekülen in unvernetzten PBCA-Nanokapseln . . .	133
3.38	Verweildauer verschiedener Tracer in unvernetzten PBCA-Nanokapseln . . .	134
3.39	Zerfallskurven von Wasser und Ethylenglykol in PBCA-Nanokapseln	135
3.40	Zerfallskurven von PEG-Molekülen in PBCA-Nanokapseln	136
3.41	Verweildauer verschiedener Tracer in vernetzten PBCA-Nanokapseln	137
3.42	Stejskal-Tanner-Plot des Wasser-Signals bei PBCA-Nanokapseln	139
3.43	Verweildauer vs. Vernetzeranteil in PBCA-Nanokapseln	140
3.44	Permeabilisationskoeffizient vs. Vernetzeranteilen in PBCA-Nanokapseln . . .	140
3.45	Stejskal-Tanner-Plot des Wasser-Signals bei POCA-Nanokapseln	141
3.46	Verweildauer vs. Vernetzeranteilen in POCA-Nanokapseln	142
3.47	Permeabilisationskoeffizient vs. Vernetzeranteilen in POCA-Nanokapseln . . .	142
3.48	Stejskal-Tanner-Plot von PACA-Nanokapseln mittels Ouzo-Effekt	143
3.49	Stejskal-Tanner-Plot von POCA-Nanokapseln mittels Ouzo-Effekt	144

3.50	Stejskal-Tanner-Plot von POCA-Nanokapseln mit Polyethylenglykol als Sonde	145
3.51	Stejskal-Tanner-Plot von POCA-Nanokapseln mit Polyethylenglykol als Sonde	146
3.52	Polyethylenglykol als Sonde in zeitaufgelösten NMR Experiment	147
3.53	Polyethylenglykol als Sonde in zeitaufgelösten NMR Experiment	148
3.54	Halbwertszeiten für PEG als Sonde in zeitaufgelösten Experiment	149
3.55	Histogramme PBCA-Kapseln mit verschiedenen Vernetzeranteilen	150
3.56	Histogramme PBCA-Kapseln mit verschiedenen Vernetzeranteilen	152
3.57	Histogramme einiger Kapseldispersionen	154
4.1	Strukturformel der verwendeten PEO-b-PMOXA Diblockcopolymere	161
4.2	Übersichtsspektrum PEO-PMOXA mit Glycerin	162
4.3	Übersichtsspektrum 1,3-Butylenglykol	165
4.4	Zerfall der Signale bei Erhöhung der Gradientenstärke G	166
4.5	Zerfall des 1,2 Propylenglykol-Signals bei Erhöhung der Gradientenstärke G in Probe $B2$	167
4.6	Übersichtsspektrum 1,2-Propylenglykol	168
4.7	Übersichtsspektrum Dekan/MDS/IT 3	170
4.8	Schematischer Aufbau einer Nanokapsel	171
4.9	Reaktionsverlauf: Kettenstart	172
4.10	Reaktionsverlauf: Kettenwachstum	173
4.11	Reaktionsverlauf: Übertragungsreaktion	173
4.12	Reaktionsverlauf: Kettenabbruch	173
4.13	Strukturformel n-Butylcyanoacrylat	174
4.14	Versuchsaufbau zum weiterentwickelten Ansatz von Fallouh	174
4.15	Entstehung des Monomer-Ethanol-Additionsprodukts	175
4.16	Versuchsaufbau zur Synthese mit Ultraschall	176
4.17	Versuchsaufbau zur Synthese nach dem Ouzo-Effekt	177
4.18	Zerfall des Wassersignals bei Erhöhung der Gradientenstärke G	179
4.19	Struktur der Grundeinheit des Polyethylenglykols (PEG)	180
4.20	Schematische Darstellung der Größenbestimmungsmethode	184
6.1	^1H -Spektrum PEO-PMOXA	209
6.2	^1H -Spektrum Dekan	210
6.3	^1H -Spektrum Glycerin	210
6.4	^1H -Spektrum IT 3	211
6.5	^1H -Spektrum MDS	211
6.6	Strukturformel 1,10-Decandiol-bis-2-cyanoacrylat	214

Tabellenverzeichnis

1.1	Wichtige spektroskopische Methoden und deren angeregte Molekülbausteine	6
2.1	Wichtige physikalische Eigenschaften einiger ausgewählten Kerne	28
2.2	Zusammenstellung von HLB-Werten und beispielhaften Tensiden	66
3.1	Diffusionskonstanten für freie und gehinderte Diffusion von Wasser	91
3.2	Diffusionskonstanten für freie und gehinderte Diffusion von 1,3-Butylenglykol	92
3.3	Diffusionskonstanten für freie und gehinderte Diffusion von 1,2 Propylenglykol	101
3.4	Diffusionskonstanten für freie und gehinderte Diffusion von 1,2 Propylenglykol	102
3.5	Referenzwerte für die Selbst-Diffusionskoeffizienten der beteiligten Kompo- nenten	118
3.6	Apparente Selbstdiffusionskoeffizienten im oberen Phasenkanal	121
3.7	Apparente Selbstdiffusionskoeffizienten im unteren Phasenkanal	123
3.8	Apparente Selbstdiffusionskoeffizienten Probe Dekan 10% mit und Ohne NaCl Zusatz	125
3.9	Ergebnisse der ^1H -PFG-NMR-Messungen mit verschiedenen Tracer-Molekülen	134
3.10	Ergebnisse der ^1H -PFG-NMR-Messungen mit verschiedenen Tracer-Molekülen	137
3.11	Ergebnisse der ^1H -PFG-NMR-Messungen der vernetzten PBCA-Nanokapseln	138
3.12	Ergebnisse der ^1H -PFG-NMR-Messungen der vernetzten POCA-Nanokapseln	141
3.13	Diffusionskonstanten für die gehinderte Diffusion von verschiedenen PEG . .	147
3.14	Halbwertszeiten der ^1H -PFG-NMR-Messungen mit verschiedenen PEG . . .	148
3.15	Rohdaten aus der Größenbestimmung der PBCA-Kapseln	151
3.16	Rohdaten aus der Größenbestimmung der PBCA-Kapseln	153
4.1	Molekulare Charakterisierung der verwendeten doppelt-hydrophilen Diblock- copolymere	162
4.2	Zusammensetzung der Proben mit 1,2-Propylenglykol	167
4.3	Zusammensetzung der untersuchten Proben	169
4.4	Daten der verwendeten PEG-Sonden	180

Kapitel 7

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist aus Gründen des Datenschutzes in der Onlineversion der Dissertation nicht enthalten.